



Université de Montréal

**Suivi longitudinal de la densité osseuse et du statut en  
vitamine D chez des enfants prépubères avec une allergie  
au lait de vache non résolue.**

par

Jenny-Lyne St-André

Département de nutrition, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en nutrition

Avril 2016

© Jenny-Lyne St-André, 2016

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

Ce mémoire intitulé:  
Suivi longitudinal de la densité osseuse et du statut en vitamine D chez des enfants prépubères  
avec une allergie au lait de vache non résolue

présenté par :  
Jenny-Lyne St-André

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Chantal Bémour  
Présidente-rapporteure

Dr Geneviève Mailhot  
Directrice de recherche

Dr Anne Des Roches  
Codirectrice

Dr Nathalie Alos  
Membre du jury

## Résumé

**Problématique :** L'allergie au lait de vache (ALV) est reconnue comme une condition transitoire qui disparaît chez la majorité des enfants avant l'âge de 3-5 ans, mais des données récentes révèlent une persistance de l'ALV. Les enfants souffrant d'une ALV sont à risque d'apports insuffisants en calcium et en vitamine D, deux nutriments impliqués dans la santé osseuse. Une première étude transversale portant sur la santé osseuse d'enfants prépubères ALV a observé que la densité osseuse (DMO) lombaire était significativement inférieure à celle d'enfants sans allergie au lait de vache (SALV). **Objectifs :** Sur la base de ces résultats, nous désirons documenter l'évolution longitudinale de la santé osseuse, du statut en vitamine D, des apports en calcium et en vitamine D et de l'adhérence à la supplémentation des enfants ALV (n=36) et de comparer ces données aux enfants SALV (n=19). **Résultats :** Le gain annualisé de la DMO lombaire est similaire entre les enfants ALV et SALV. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes, la DMO lombaire des enfants ALV demeure cependant inférieure à celle des témoins. Qui plus est, le score-Z de la DMO du corps entier tend à être inférieur chez les enfants-cas comparé aux témoins. Au suivi, la concentration de 25OHD et le taux d'insuffisance en vitamine D sont similaires entre les deux groupes tout comme les apports en calcium et en vitamine D. Davantage d'enfants ALV prennent un supplément de calcium au suivi comparativement au temps initial (42% vs. 49%,  $p < 0,05$ ), mais le taux d'adhérence à la supplémentation a diminué à 4 jours/semaine. **Conclusion :** Une évaluation plus précoce ainsi qu'une prise en charge de la santé osseuse des enfants ALV pourraient être indiquées afin de modifier l'évolution naturelle de leur santé osseuse. Les résultats justifient aussi le suivi étroit des apports en calcium et vitamine D par une nutritionniste et la nécessité d'intégrer la supplémentation dans le plan de traitement de ces enfants et d'assurer une surveillance de l'adhérence à la supplémentation.

**Mots-clés :** densité osseuse, vitamine D, allergies alimentaires, allergie au lait de vache, calcium.

## Abstract

**Background:** Previous studies have shown that most children lose their allergy to cow's milk (CMA) by the age of 3-5 years. However, recent studies have documented increasing persistence of this allergy until later age. Although, dairy products mainly contribute to dietary intake of two key bone nutrients, namely calcium and vitamin D, regular monitoring of bone health is not part of the current management of CMA. A cross-sectional study aimed at characterizing bone health of prepubertal children with persistent CMA found that bone mineral density (BMD) of these children was significantly lower than the control group, made of children with non-dairy food allergies (NCMA). **Aims:** In light of these findings, the aim of this study was to document and compare the evolution of BMD, vitamin D status, calcium and vitamin D intakes, and supplementation compliance of CMA (n=36) and NCMA (n=19) children recruited in the initial cross-sectional study. **Results:** The average annualized gain in lumbar spine BMD was similar between cases and controls. Although BMD did not differ significantly between the groups, lumbar spine BMD values of CMA children were lower than those of controls. Moreover, whole body BMD score-Z tended to be lower in cases than in controls. Serum concentrations of 25OHD as well as the rate of vitamin D insufficiency were similar between CMA and NCMA children. No significant differences were detected for total intakes of calcium and vitamin D between baseline and follow-up for both groups. Compared to baseline, more children with CMA took calcium supplements (42% vs. 49%,  $p<0.05$ ) but compliance decreased to 4 days/week. **Conclusion:** An early evaluation of bone density in children with persistent CMA could be recommended to ensure normal bone development during growth. Our study emphasizes the importance of monitoring calcium and vitamin D intakes in these children, to encourage consumption of alternate sources of dietary calcium and vitamin D, to promote routine supplementation and to provide education to improve compliance.

**Keywords:** bone density, vitamin D, food allergies, allergy to cow's milk, calcium.

# Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures .....	xii
Liste des sigles et abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xvi
1. Le squelette .....	1
1.1. Structure et composition de l'os .....	1
1.2. Fonctions du squelette.....	2
1.3. Métabolisme osseux.....	2
1.3.1. Enfance et adolescence .....	2
1.3.2. Âge adulte .....	3
1.4. Évaluation de la santé osseuse .....	3
1.4.1. Populations à risque .....	4
<i>Prise de glucocorticoïdes</i> .....	4
1.4.2. Ostéodensitométrie .....	5
<i>Sites de mesure</i> .....	6
<i>Contenu minéral osseux</i> .....	6
<i>Densité minérale osseuse</i> .....	6
<i>Interprétation des résultats</i> .....	7
<i>Variables confondantes</i> .....	8
1.5. Marqueurs biochimiques.....	8
1.6. Maladies osseuses .....	9
1.6.1. Rachitisme et ostéomalacie.....	9
1.6.2. Ostéoporose.....	10
<i>Ostéoporose primaire</i> .....	10

<i>Ostéoporose secondaire</i> .....	11
1.7. Épidémiologie de la fracture pédiatrique.....	11
2. Nutriments importants pour la santé osseuse.....	12
2.1. Calcium.....	12
2.1.1. Métabolisme calcique.....	12
<i>Absorption</i> .....	13
<i>Facteurs physiologiques</i> .....	14
<i>Vitamine D</i> .....	14
<i>Protéines, alcool et phosphore</i> .....	14
<i>Apports calciques</i> .....	15
<i>Excrétion</i> .....	15
2.1.2. Fonctions du calcium.....	17
2.1.3. Sources du calcium.....	17
2.1.4. Recommandations nutritionnelles.....	19
2.1.5. Évaluation du statut nutritionnel.....	20
2.2. Vitamine D.....	21
2.2.1. Nomenclature.....	21
2.2.2. Fonctions.....	21
<i>Fonctions liées à l'homéostasie du calcium</i> .....	21
<i>Fonctions non-calcémiques</i> .....	21
2.2.3. Métabolisme.....	22
<i>Synthèse par la peau</i> .....	22
<i>Absorption</i> .....	22
<i>Métabolisme</i> .....	23
<i>Stockage et excrétion</i> .....	23
2.2.4. Sources.....	24
2.2.5. Évaluation du statut nutritionnel.....	25
<i>Facteurs influençant la concentration sanguine de 25OHD</i> .....	26
<i>État nutritionnel de la population nord-américaine</i> .....	27
2.2.6. Recommandations nutritionnelles.....	27
<i>Populations à risque et supplémentation</i> .....	28

<i>Population non à risque et supplémentation</i> .....	29
2.2.7. Hypervitaminose D .....	29
2.2.8. Hypovitaminose D .....	30
3.    L'impact du calcium et de la vitamine D sur la santé osseuse.....	30
3.1.    Calcium.....	30
3.2.    Vitamine D.....	31
3.3.    La contribution des produits laitiers .....	32
3.3.1. Apports en calcium et en vitamine D.....	32
3.3.2. Densité osseuse et risque de fractures.....	33
4.    Les allergies alimentaires.....	35
4.1.    Définition et nomenclature .....	35
4.2.    Les allergènes.....	36
4.3.    La prévalence .....	36
4.4.    Étiologie.....	39
5.    Allergie au lait de vache .....	40
5.1.    Prévalence.....	40
5.2.    Les allergènes.....	40
5.3.    Pathogénèse.....	41
5.3.1. Allergie au lait de vache IgE-médiée.....	41
5.3.2. Allergie au lait de vache non IgE-médiée.....	42
5.4.    Diagnostic .....	43
5.4.1. Histoire médicale et examen physique .....	43
5.4.2. Diète d'élimination .....	44
5.4.3. Test cutané .....	44
5.4.4. Dosage des IgE spécifiques .....	44
5.4.5. Test de provocation orale.....	45
5.5.    Histoire naturelle.....	45
5.5.1. Facteurs pronostiques de la persistance de l'ALV .....	47
5.6.    Gestion et traitement.....	48
5.6.1. Alimentation d'éviction .....	48



5.6.2.	Enseignement.....	49
5.6.3.	Suivi nutritionnel .....	50
5.6.4.	L'immunothérapie.....	51
6.	Conséquences de l'allergie au lait de vache .....	51
6.1.	La santé squelettique.....	51
6.1.1.	Conséquences sur la densité osseuse .....	52
6.1.2.	Conséquences sur le risque de fractures .....	55
6.1.3.	Le rachitisme.....	56
6.1.4.	Conséquences sur la croissance .....	57
	<i>Apports nutritionnels .....</i>	<i>58</i>
7.	Problématique, questions, hypothèses et objectifs de recherche .....	60
7.1.	Problématique et pertinence de l'étude.....	60
7.2.	Questions de recherche .....	61
7.3.	Hypothèses de recherche.....	61
7.4.	Objectifs de recherche.....	62
8.	Méthodologie .....	63
8.1.	Population à l'étude et échantillonnage .....	63
8.1.1.	Taille de l'échantillon .....	63
8.1.2.	Critères d'inclusion.....	64
8.1.3.	Critères d'exclusion .....	64
8.2.	Recrutement .....	65
8.3.	Collecte de données .....	65
8.3.1.	Stade de puberté.....	65
8.3.2.	Mesure de la densité minérale osseuse .....	66
8.3.3.	Taux sérique 25OHD .....	66
8.3.4.	Apports alimentaires en calcium et en vitamine D.....	67
	<i>Supplémentation en calcium et en vitamine D.....</i>	<i>69</i>
	<i>Adhérence à la supplémentation.....</i>	<i>69</i>
8.4.	Déroulement de la collecte des données .....	69
8.5.	Analyses statistiques .....	70
8.6.	Considération éthique .....	71

8.7.	Retombées anticipées.....	71
8.8.	Diffusion des résultats.....	72
8.9.	Budget.....	72
9.	Résultats.....	73
9.1.	Caractéristiques des groupes à l'étude.....	73
9.2.	Mesures anthropométriques.....	77
9.3.	Mesures osseuses.....	79
9.4.	Statut nutritionnel en vitamine D.....	83
9.5.	Apports en calcium et en vitamine D.....	85
9.5.1.	Évaluation des apports en calcium et en vitamine D.....	86
9.5.2.	Caractéristiques de la supplémentation en calcium et en vitamine D.....	88
9.6.	Analyses de corrélation.....	91
9.6.1.	Enfants ALV.....	91
9.6.2.	Enfants SALV.....	92
9.6.3.	Mesures osseuses et activité physique.....	94
9.6.4.	Gains annualisés des enfants ALV vs. SALV.....	95
10.	Discussion.....	98
10.1.	Caractéristiques de la population à l'étude.....	98
10.2.	Évolution de la densité osseuse.....	100
10.2.1.	Corrélations des mesures osseuses.....	107
10.3.	Statut nutritionnel en vitamine D.....	108
10.4.	Apports nutritionnels.....	110
10.4.1.	Apports en calcium.....	110
10.4.2.	Apports en vitamine D.....	112
10.4.3.	Adhérence à la supplémentation.....	114
10.5.	Recommandations.....	115
11.	Forces et limites.....	117
12.	Conclusion.....	120
	Bibliographie.....	122
	Annexe 1 : Nomenclature de la vitamine D.....	i

Annexe 2 : Auto-évaluation de la puberté .....	ii
Annexe 3 : IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D .....	vi
Annexe 4 : Questionnaire de fréquence .....	x
Annexe 5 : Approbation du projet par le comité d'éthique CHU Sainte-Justine.....	xxii
Annexe 6 : Formulaire de consentement .....	xxiii

## Liste des tableaux

Tableau I : Teneur en calcium de quelques aliments.....	18
Tableau II : Apports nutritionnels de référence pour le calcium .....	19
Tableau III : Teneur en vitamine D de quelques aliments .....	24
Tableau IV : Valeurs de référence définissant le statut en vitamine D.....	26
Tableau V : Apports nutritionnels de référence pour la vitamine D.....	28
Tableau VI : Prévalence au Canada des allergies alimentaires auto-rapportées.....	37
Tableau VII : Prévalence des allergies alimentaires chez des enfants selon des tests diagnostiques.....	38
Tableau VIII : Protéines allergènes du lait .....	40
Tableau IX : Manifestations cliniques d'une réaction immédiate au lait de vache chez les enfants.....	42
Tableau X : Âge de résolution de l'allergie au lait de vache .....	47
Tableau XI : Produits communs contenant du lait de vache.....	49
Tableau XII : Caractéristiques des groupes à l'inclusion dans l'étude .....	76
Tableau XIII : Mesures anthropométriques des groupes à l'étude .....	78
Tableau XIV : Mesures osseuses des groupes à l'étude .....	81
Tableau XV : Statut nutritionnel en vitamine D des groupes à l'étude .....	85
Tableau XVI : Apports en calcium et vitamine D des groupes à l'étude .....	86
Tableau XVII : Évaluation des apports en calcium et vitamine D .....	87
Tableau XVIII : Caractéristiques de la supplémentation en calcium et en vitamine D des groupes à l'étude .....	89
Tableau XIX : Corrélations significatives entre les gains annualisés de mesures osseuses et certaines variables chez les enfants avec l'allergie au lait de vache.....	92
Tableau XX : Corrélations significatives entre les gains annualisés des mesures osseuses et certaines variables chez les enfants sans allergie au lait de vache.....	93
Tableau XXI: Gains annualisés des mesures osseuses des groupes à l'étude selon les variables nutritionnelles colligées à l'inclusion .....	96

Tableau XXI (suite): Gains annualisés des mesures osseuses des groupes à l'étude selon les variables nutritionnelles colligées à l'inclusion..... 97

## Liste des figures

Figure 1 : Composition de l'os.....	1
Figure 2 : Facteurs influençant la santé osseuse .....	4
Figure 3 : Distribution du calcium dans l'organisme.....	12
Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D.....	23
Figure 5 : Nomenclature des réactions adverses aux aliments .....	35
Figure 6 : Taille de l'échantillon.....	64
Figure 7 : Catégorie osseuse du score-Z de la DMOv à l'inclusion et au suivi de la population à l'étude .....	82
Figure 8 : Proportion d'enfants ayant démontré une perte osseuse entre l'inclusion et le suivi	83

## Liste des sigles et abréviations

al. : Collaborateurs

ALV : Allergie au lait de vache

ANR : Apport nutritionnel recommandé

AMT : Apport maximal tolérable

AS : Air surfacique

BME : Besoin moyen estimé

BSACI : *British Society for Allergy and Clinical Immunology*

cm : Centimètre

DS : Déviation standard

DXA : *Dual-energy x-ray absorptiometry* ou absorption biphotonique à rayons X

CMO : Contenu minéral osseux

DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> : Densité minérale osseuse lombaire

DMO CE : Densité minérale osseuse du corps entier

DMO<sub>v</sub> : Densité minérale osseuse volumétrique

g : Gramme

IgE : Immunoglobuline E

IGF-1 : *Insulin-like growth factor*

IOM : *Institute of medicine*

ISCD : *International Society for Clinical Densitometry*

kg : Kilogramme

kU : *kilo units*

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mm : Millimètre

mmol : Millimole

n : Nombre de sujets

NA : Non applicable

ND : Non disponible

NHANES : National health and nutrition examination survey

nmol : Nanomole

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PMO : Pic de masse osseuse

SALV : Sans allergie au lait de vache

UI : Unité internationale

$\mu\text{g}$  : Microgramme

$\mu\text{Sv}$  : Microsieverts

$<$  : Plus petit que

$>$  : Plus grand que

$\leq$  : Plus petit ou égal à

$\geq$  : Plus grand ou égal à

% : Pourcentage

$\alpha$  : Alpha

$\beta$  : Bêta

$\gamma$  : Gamma

$\kappa$  : Kappa

$\delta$  : Delta



*« Dans mon commencement est ma fin et dans ma fin mon commencement. »*

*- Thomas Stearns Eliot*

## Remerciements

Un premier grand et sincère remerciement à Geneviève Mailhot, pour m’ avoir offert ce beau grand projet sur les allergies alimentaires, branche de la nutrition qui me passionne particulièrement. Merci pour ton soutien, tes conseils et ta disponibilité. Merci de m’ avoir si bien accompagnée dans mon cheminement.

À Dr Anne Des Roches, je vous suis très reconnaissante de m’ avoir accueillie dans ce projet. J’ apprécie que vous m’ ayez accordé de votre précieux temps et que vous m’ ayez partagé votre expertise. Merci également au département d’ allergies et au service d’ imagerie médicale du CHU Sainte-Justine.

Merci à Dr Alos, pour votre expertise forte appréciée sur la santé osseuse.

Merci à tous nos petits patients qui ont participé à ce projet et qui ont permis de faire avancer les connaissances.

Un merci spécial à mes parents, pour leur soutien constant au cours de ces deux années de maîtrise, comme tout au long de mes 25 années de vie. Vous êtes toujours si fiers, vous me le démontrez par vos encouragements et j’ en suis d’ autant plus fière!

Petit clin d’ œil à mes amies nutritionnistes (ou presque!) : Élise, Miriame, Mona et Véronique. La nutrition ne serait pas ce qu’ elle est sans vous.

# 1. Le squelette

## 1.1. Structure et composition de l'os

L'enveloppe extérieure de l'os, le cortex, est la partie dense et rigide de l'os. Aussi appelé os cortical, il recouvre l'os trabéculaire, la partie interne qui est plus spongieuse.

L'os est majoritairement constitué de matières autres (95%) alors que seulement 2 à 5% est composé de cellules (figure 1) (2). Les matières autres incluent le minéral osseux (partie inorganique) et la matrice protéique (partie organique). Ce sont d'ailleurs ces parties de l'os qui lui confèrent sa dureté et sa résistance.

Le minéral osseux est formé d'hydroxyapatite, une combinaison de différents minéraux et composés carbonés dans les proportions suivantes : 37 à 40% de calcium, 50 à 58% de phosphate et 2 à 8% de carbonate. En petite quantité, d'autres composés peuvent également être retrouvés dans l'os, tels que le sodium, le potassium, le magnésium, le citrate et d'autres ions.

Les cellules qui composent l'os sont les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes et les cellules de revêtement.

Bien qu'ils composent l'os en plus petite proportion, leurs fonctions n'en sont pas moins importantes : ils assurent certaines propriétés de l'os, ainsi que l'homéostasie du calcium (2). Les ostéoblastes sont impliqués dans la formation et le renouvellement osseux, alors que les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse. Les ostéocytes sont des cellules mécanosensibles emprisonnées dans la matrice osseuse qui travaillent aussi activement à la formation et le remodelage de l'os (2, 3). Enfin, les cellules de revêtement protègent l'os en le recouvrant d'une membrane isolatrice. Toutes ces cellules sont régulées par différentes hormones (2).

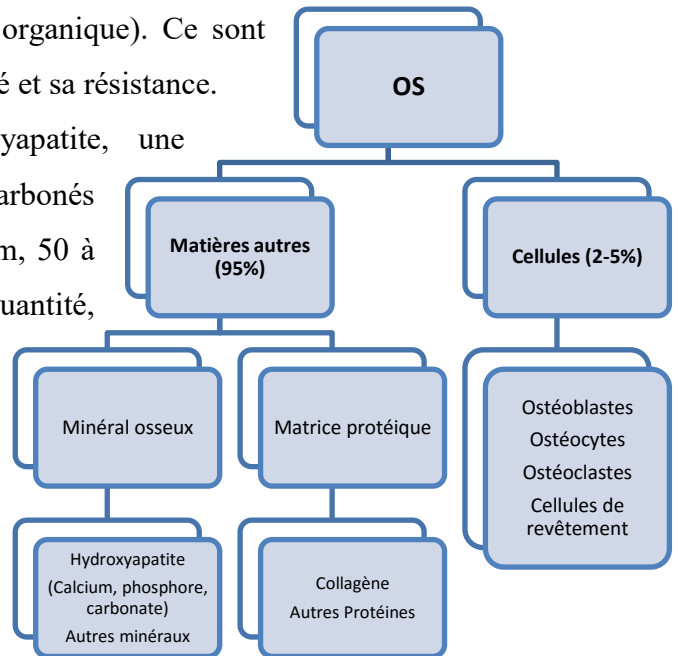


Figure 1 : Composition de l'os

## **1.2. Fonctions du squelette**

Le squelette exerce un rôle non seulement mécanique, mais également métabolique (2). D'abord, les os confèrent une structure au corps humain, qui lui permet de résister à la gravité et de se mouvoir, en plus de protéger certains organes. Le remodelage osseux assure l'équilibre sanguin du calcium, sous le contrôle prépondérant de la parathormone. Ajoutons aussi que les os représentent la principale réserve corporelle de phosphore.

## **1.3. Métabolisme osseux**

L'os est un organe en soi, capable de s'adapter et de s'autoréguler. Il gère sa propre masse selon la notion de mécanostat, le modèle qui régit le développement osseux (3). Sous le contrôle des cellules mécanosensibles (ostéocytes), l'os peut assurer le maintien de sa structure et de sa résistance au stress (aux fractures). L'os est donc directement impliqué dans son métabolisme, sa croissance et son remodelage. En d'autres mots, en réponse à des facteurs externes, l'os réagit en favorisant soit sa formation ou son remodelage osseux, et ce, toujours dans le but de maintenir ses caractéristiques et ses fonctions. Les facteurs externes peuvent être par exemple nutritionnel, environnemental, stress mécaniques répétés ou une maladie/médication ayant un impact sur l'os (4). Dans sa théorie, Frost indique que le mécanisme qui régit l'intégrité osseuse «se comporterait comme un *thermostat*, qui s'allumerait en réponse à une erreur et s'éteindrait en l'absence d'erreur», l'«erreur» étant un facteur externe (4). C'est pour cette raison d'ailleurs que cette notion a été nommée mécanostat. Au-delà de certaines limites du *thermostat*, l'équilibre et l'intégrité osseuse sont dépassés.

### **1.3.1. Enfance et adolescence**

La formation osseuse débute *in utero* et se poursuit jusqu'à l'atteinte du pic de masse osseuse (PMO), qui survient au début de l'âge adulte. L'enfance et l'adolescence sont les périodes les plus cruciales pour le développement osseux, puisqu'à 18 ans, 90% du PMO est atteint (5). Durant la période de croissance osseuse, les os s'allongent, s'élargissent et la minéralisation osseuse s'intensifie. Il y a donc une augmentation importante de la masse et de la densité osseuse. Bien que les os se construisent au fil de la jeunesse, la formation osseuse

est encore plus importante durant le pic de croissance qui s'étend sur environ 2 ans (6). Du PMO, 25% est obtenu durant cette période de croissance intense alors que la maturité osseuse, elle, est atteinte au début de la vingtaine. La puberté est donc une phase critique pour le développement osseux. Cette poussée de croissance tend à arriver plus tôt chez les filles, mais elle dure plus longtemps chez les garçons (5). Les filles atteignent donc leur maturité osseuse avant les garçons qui eux, ont un PMO supérieur. L'atteinte du PMO est aussi influencée par l'ethnie, où les populations de race noire atteignent une maturité osseuse plus précocement que les Caucasiens et présentent une densité osseuse supérieure (6).

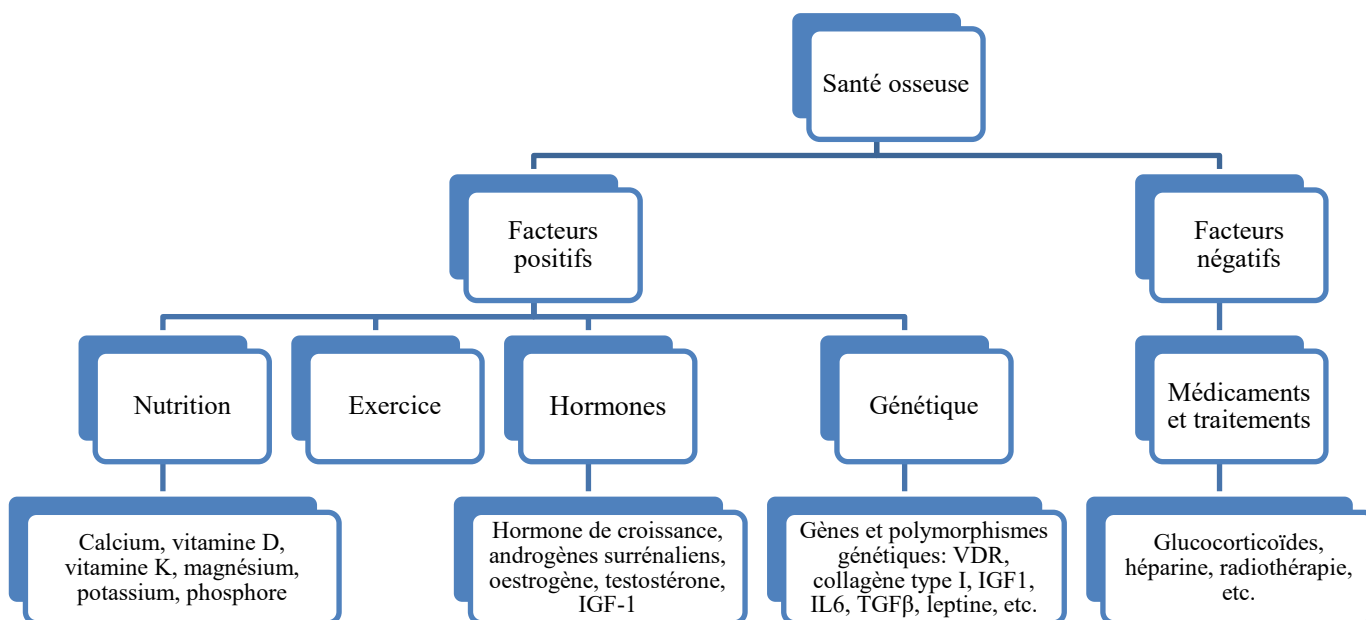
### **1.3.2. Âge adulte**

À l'âge adulte, le PMO est atteint. Les os sont en constant remodelage afin de remplacer ce qui est endommagé par un os nouvellement formé (2). Les ostéoclastes se chargent de la résorption de la portion de l'os qui est altérée pour permettre aux ostéoblastes de former une nouvelle matrice osseuse. Le processus de remodelage tend à ralentir en fonction du vieillissement. Il est aussi démontré que la santé osseuse à l'âge adulte est le reflet du développement osseux durant l'enfance et l'adolescence (7, 8).

## **1.4. Évaluation de la santé osseuse**

La santé osseuse est influencée par différents facteurs qui peuvent avoir un impact positif comme négatif (figure 2). L'évaluation de la santé osseuse est priorisée chez les populations à risque. Il est question d'évaluer la densité osseuse et selon certaines données et observations croissantes, d'objectiver le risque de fractures (7). Il est à noter cependant que le lien entre les mesures de la santé osseuse et le risque de fracture chez les enfants n'est pas encore clairement établi.

Figure 2 : Facteurs influençant la santé osseuse



adapté de (2, 3, 5, 9, 10)

### 1.4.1. Populations à risque

Voici une liste non-exhaustive de différentes conditions médicales pouvant causer une faible densité osseuse chez l'enfant (6, 11) :

- **Désordres primaires osseux** : Ostéoporose juvénile idiopathique, ostéogénèse imparfaite, hypophosphatasie.
- **Désordres endocriniens** : Hypogonadisme, hyperthyroïdie.
- **Maladies chroniques** : Fibrose kystique, leucémie, maladie inflammatoire de l'intestin
- **Maladies neuromusculaires** : Paraplégie, dystrophie musculaire.
- **Maladies iatrogéniques** : Glucocorticoïdes, anticonvulsivants, méthotrexate, cyclosporine.

#### *Prise de glucocorticoïdes*

Les glucocorticoïdes sont prescrits fréquemment comme traitement de troubles inflammatoires ou allergiques, tels que l'asthme, la rhinite allergique et l'eczéma (12). Une attention particulière y est portée, car chez les enfants connaissant des allergies alimentaires, le risque est 4 fois plus élevé de développer l'asthme et la condition tend à être plus sévère (13).

Une récente méta-analyse a répertorié 16 études de différents devis (transversal et prospectif) portant sur les glucocorticoïdes et le statut osseux et/ou le risque de fractures chez les enfants (14). Selon les études transversales, l'usage des glucocorticoïdes était associé à une densité minérale osseuse (DMO) à la colonne vertébrale significativement inférieure comparativement aux sujets en santé. À l'inverse, d'après les études prospectives réalisées auprès d'enfants ayant la même condition médicale, mais dont un seul groupe prenait des glucocorticoïdes, la même conclusion n'a pu être émise puisque les résultats variaient considérablement d'une étude à l'autre.

En ce qui a trait au risque de fractures, les études prospectives démontrent une relation positive avec l'usage des glucocorticoïdes où la dose cumulée est significativement associée au risque de fractures vertébrales chez l'enfant. Chez l'adulte, c'est plutôt la dose quotidienne de glucocorticoïdes qui est prédictive du risque de fractures vertébrales. Le traitement aux glucocorticoïdes est aussi un facteur de risque de fractures chez la femme post-ménopausée (12). Bien que les résultats soient intéressants, cette méta-analyse comporte quelques faiblesses telles que les données limitées (seulement 16 études ont été évaluées), les covariables non contrôlées et le petit nombre de sujets de la plupart des études recensées.

## **1.4.2. Ostéodensitométrie**

L'ostéodensitométrie est aussi appelée absorption biphotonique à rayons X ou *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA). Le DXA est une technique d'imagerie qui permet d'acquérir des images afin de quantifier les différents compartiments du corps, soit la masse grasse, la masse maigre et le contenu osseux.

Elle est particulièrement utilisée chez les enfants, car la technique est rapide et surtout sans douleur (7). Qui plus est, elle est précise, peu dispendieuse, généralement disponible en milieu de santé et sécuritaire; la radiation générée est de faible dose soit entre 1 et 5 microsievverts ( $\mu\text{Sv}$ ) (15). À titre de comparaison, la dose de radiation émise par un vol d'avion transcontinental est de 60  $\mu\text{Sv}$  (6). De plus, l'ostéodensitométrie peut être répétée à des intervalles de 1 à 2 ans. Dans certaines conditions, telle une étude clinique ou chez des patients dont la santé osseuse est à haut risque d'être compromise, le DXA peut être fait sans risque à des intervalles de 6 mois.

Le DXA est la méthode utilisée de routine en clinique pour mesurer la DMO et le contenu minéral osseux (CMO) (7).

### ***Sites de mesure***

Différents sites sont utilisés pour mesurer la densité osseuse, mais tous n'ont pas la même précision. En pédiatrie, les sites de mesure recommandés sont le rachis lombaire (L1-L4) et le corps entier sans la tête (7). La hanche totale et le fémur proximal ne sont pas des sites recommandés chez les enfants. Comme le squelette est en développement, il varie d'un enfant à l'autre et les repères osseux utilisés au DXA ne sont pas tous nécessairement formés. Conséquemment, la précision du positionnement pour la mesure de ces sites ne peut être assurée ni même la fiabilité des résultats considérant le risque d'erreur. Le fémur latéral distal peut toutefois être considéré. Aussi, l'avant-bras distal pourrait possiblement être utilisé, mais la précision de la mesure est très faible (7). Ce dernier est à utiliser seulement dans le cas où le rachis lombaire ou le corps entier ne peuvent être mesurés.

### ***Contenu minéral osseux***

Afin d'évaluer le statut osseux chez l'enfant, est-il préférable d'utiliser les valeurs du CMO ou de la DMO? De par sa reproductibilité et son faible risque d'erreurs liées à la densité surfacique, le CMO a d'abord été favorisé (7). Le site de mesure utilisée pour évaluer le statut osseux était alors le corps entier. Cependant, l'*International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), se basant sur la *Bone Mineral Density in Childhood Study*, conclut que la DMO est une mesure plus précise pour la population pédiatrique (7). Une étude prospective a démontré qu'à l'âge de 8 ans, la DMO du corps entier et de la colonne vertébrale, tout comme pour le CMO aux mêmes sites, est prédictive du risque de fractures des membres supérieurs durant la puberté et ce, après ajustements pour les variables confondantes(16). Dans une seconde étude cas-témoins réalisée auprès d'enfants âgés de 9 à 17 ans, le risque de fractures totales est toutefois associé à la mesure de la DMO à la colonne vertébrale seulement (17).

### ***Densité minérale osseuse***

La DMO est représentée par l'équation suivante :  $CMO/AS$ , où la variable AS est l'aire surfacique mesurée (15). La DMO est exprimée en  $g/cm^2$  et représente une donnée surfacique



et non volumétrique. L'une des caractéristiques du DXA est d'ailleurs d'être un système en 2 dimensions. La 3<sup>e</sup> dimension représentant la profondeur est nécessaire afin d'obtenir la densité minérale osseuse volumétrique (DMO<sub>v</sub>) (6).

Un biais est lié à l'interprétation de la valeur de la DMO. Puisqu'il s'agit d'une donnée surfacique, elle est influencée par la taille de l'enfant. En effet, chez les enfants de plus petite taille, caractérisés par des os plus courts, la DMO tend à être plus faible (6). Néanmoins, cette DMO plus faible ne signifie pas nécessairement une santé osseuse altérée ou un risque de fractures plus élevé. Pour contourner ce biais, différentes formules permettent de calculer la DMO<sub>v</sub> appelée également la *bone mineral apparent density* (BMAD) (7, 18):

$$1) \text{ DMO}_v = \text{CMO (L1-L4)} / \text{AS}^{3/2} \text{ où AS = aire surfacique}$$

ou

$$2) \text{ DMO}_v = \text{DMO} \times [4/(\pi \times \text{largeur moyenne du corps vertébral L}_2\text{-L}_4)]$$

Les équations diffèrent quelque peu selon le site mesuré (col du fémur ou colonne vertébrale), mais les équations précédentes s'appliquent à la colonne vertébrale, site de mesure de prédilection en pédiatrie. L'équation 1 considère le corps vertébral comme un cube, alors que l'équation 2 considère que l'os a une forme cylindrique ou elliptique. Considérant ces différences dans la géométrie osseuse, certains doutes planent toujours quant à la validité de ces équations chez la population pédiatrique. Somme toute, la DMO<sub>v</sub> serait la mesure la plus précise de la densité osseuse chez les enfants puisqu'elle est ajustée pour la taille de l'os (6).

### *Interprétation des résultats*

Chez l'adulte de plus de 50 ans, les critères diagnostiques du statut osseux se définissent selon les valeurs de la DMO exprimées en score-T qui est le nombre d'écarts-type qui dévie de la valeur moyenne d'un adulte en santé (19). L'unité est la déviation standard (DS), soit la déviation par rapport à la valeur standard. Les critères diagnostiques d'ostéoporose de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sont comme suit (20):

- Normal : score-T > -1,0DS
- Ostéopénie ou faible masse osseuse : score-T se situant entre -1,0 et -2,5DS
- Ostéoporose : score-T ≤ -2,5DS

Les critères émis par l’OMS pour le diagnostic de l’ostéoporose sont basés sur différentes études faites chez la femme post-ménopausée. De plus, le score-T se réfère à la densité osseuse adulte de plus de 50 ans (11, 15). Avant cet âge chez les hommes et avant la ménopause chez les femmes, le score-Z est plutôt utilisé. Le score-T, n’est donc pas approprié pour les enfants. Les termes ostéopénie et ostéoporose ne doivent pas non plus être utilisés chez la population pédiatrique pour qualifier le statut osseux. Les termes «faible masse osseuse» ou «faible densité minérale osseuse» sont favorisés et les critères diagnostiques sont quant à eux exprimés en score-Z (7). Il est aussi formulé en nombre d’écarts-type qui dévie de la valeur moyenne, mais selon l’âge et le sexe (2). Selon la dernière position de l’ISCD, pour diagnostiquer une faible DMO chez l’enfant, la valeur du score-Z doit être  $\leq -2,0DS$  (7). Le score-Z ne devrait pas être utilisé seul comme critère diagnostique; il faut aussi tenir compte de l’histoire clinique de fractures (6).

#### *Variables confondantes*

Les résultats de la DMO sont influencés par certaines variables, dont la taille de l’os tel que mentionné précédemment. Parmi les autres variables confondantes, il y a la taille, la masse maigre, la puberté et l’âge squelettique (7). Certaines stratégies ont été proposées afin de corriger les résultats. La position officielle de l’ISCD est d’utiliser la DMO<sub>v</sub> ou le score-Z ajusté pour la taille chez les enfants de petite taille ou avec un retard de croissance. Les deux méthodes s’adaptent pour le rachis lombaire, alors que pour le corps entier moins la tête, seul le score-Z ajusté pour la taille peut être utilisé. Aucune ligne directrice ne statue sur la méthode d’ajustement en fonction de la puberté, l’âge squelettique et la masse maigre. Certaines études soutiennent que le risque de fractures chez les enfants peut être estimé avec le ratio CMO/masse maigre. Ce ratio permet d’obtenir un indice de la résistance osseuse sur lequel le risque de fractures est basé. Toutes les études ne supportent toutefois pas l’utilisation de ce ratio comme un bon indicateur de la résistance osseuse (7).

### **1.5. Marqueurs biochimiques**

Outre la DMO, des marqueurs biochimiques peuvent être mesurés afin d’objectiver la santé osseuse. Ils sont mesurés dans le sang ou l’urine et sont indicateurs du remodelage osseux (2). La phosphatase alcaline et l’ostéocalcine sérique sont des marqueurs de formation

osseuse alors que l'hydroxyproline urinaire et le telopeptide C-terminal de collagène type I sérique (CTX) sont des marqueurs de résorption osseuse (2, 21).

Chez des enfants allergiques au lait de vache, la phosphatase alcaline sérique ou la phosphatase alcaline osseuse est plus élevée que chez des enfants sans allergie (21, 22). Une association positive a été observée entre le *bêta-crosslaps* (bêta-CTx) sérique, un marqueur de la résorption osseuse et la phosphatase alcaline sérique. Il est postulé que l'élévation de la phosphatase alcaline sérique pourrait être dans le but de prévenir l'impact osseux du bêta-CTx, favorisant ainsi la formation osseuse (22). Certaines études mesurent aussi la parathormone (PTH), une hormone qui stimule la résorption osseuse. Elle a été documentée plus élevée, bien que dans les valeurs normales, chez les enfants ALV (22). Les auteurs expliquent difficilement ce résultat, puisqu'une telle augmentation n'a pas été observée avec l'autre marqueur de résorption osseuse, soit le bêta-CTx.

Une étude récente s'est intéressée à d'autres marqueurs biochimiques indicateurs du remodelage osseux : l'ostéoprotégérine (OPG), l'activateur de récepteur du facteur nucléaire  $\kappa$ B (RANK) et son ligand (RANKL). L'OPG est un récepteur soluble qui lie le RANKL et l'empêche de réaliser sa fonction biologique pro-résorptive. Il est donc considéré comme un inhibiteur de résorption osseuse. RANK et RANKL, eux stimulent l'ostéoclastogenèse et l'activité des ostéoclastes et sont donc des marqueurs de résorption osseuse. Comparativement au groupe contrôle, il est observé que la concentration sanguine de RANKL est supérieure et que le ratio OPG/RANKL est inférieur chez les enfants ALV, ce qui suggère une résorption osseuse accentuée chez ces derniers (21).

## **1.6. Maladies osseuses**

Il existe différentes maladies et désordres qui affectent les os. Parmi ceux-ci, notons le rachitisme, l'ostéomalacie et l'ostéoporose.

### **1.6.1. Rachitisme et ostéomalacie**

Le rachitisme est un désordre osseux observé chez les enfants. Il s'agit d'un défaut de minéralisation de la matrice osseuse alors que les enfants sont en pleine croissance osseuse (2). Le défaut de minéralisation affecte la plaque de croissance qui demeure immature et qui

s'en trouve déformée. Les jambes arquées sont d'ailleurs un signe physique commun du rachitisme, mais le diagnostic doit être confirmé par des radiographies (23). Entre 2002 et 2004, au Canada, 104 diagnostics de rachitisme ont été posés, pour un taux de 2,9 /100 000 enfants par année (24). Les enfants les plus touchés étaient ceux vivant dans les territoires du Nord et ceux ayant la peau noire. La cause de ces cas de rachitisme était une déficience en vitamine D. La combinaison quotidienne de 2 000 UI de vitamine D et de 500 mg de calcium est indiquée pendant minimalement 3 mois pour traiter le rachitisme (23).

L'ostéomalacie est l'équivalent du rachitisme, mais chez l'adulte (2). Alors que les os ont atteint leur croissance maximale, la minéralisation de la nouvelle matrice osseuse est incomplète. Avec le temps, l'os perd de sa rigidité et se déforme puisqu'il perd de son minéral osseux au profit d'une matrice non minéralisée. Des douleurs osseuses importantes sont caractéristiques de l'ostéomalacie chez l'adulte (25).

Le rachitisme et l'ostéomalacie surviennent principalement suite à une déficience en vitamine D ou suite à une déficience très importante en calcium ou en phosphore. D'autres causes non-alimentaires peuvent aussi entraîner ces désordres osseux (voir section 2.2.6), comme des défauts du métabolisme de la vitamine D (23).

## **1.6.2. Ostéoporose**

L'ostéoporose est une condition médicale présente chez l'adulte et l'enfant qui est caractérisée par une perte de la résistance de l'os et de la DMO (2). L'ostéoporose est la conséquence d'une diminution de la formation osseuse ou d'une augmentation de la résorption osseuse. Cette détérioration osseuse peut mener à une augmentation du risque de fractures. La perte de DMO s'explique, entre autres, par les ostéoblastes qui ne peuvent équilibrer le travail des ostéoclastes durant le remodelage. En d'autres mots, il y a soit une diminution de la formation osseuse ou une augmentation de la résorption osseuse.

### ***Ostéoporose primaire***

L'ostéoporose primaire est la forme plus rare et qui peut être d'origine génétique (5). L'ostéoporose juvénile idiopathique est, par exemple, une ostéoporose de forme primaire. Les fractures multiples et fréquentes sont caractéristiques de ce type d'ostéoporose.

## ***Ostéoporose secondaire***

L'ostéoporose secondaire survient suite à une condition, une maladie chronique ou un traitement médical : problèmes de malabsorption, déficience en vitamine D, malnutrition, hypogonadisme, prise de glucocorticoïdes ou d'héparine, etc.

Le vieillissement pourrait être un déterminant de l'ostéoporose. Une étude a tenté d'évaluer la perte de DMO chez les personnes âgées et a établi qu'au col fémoral, le taux est de près de 1%/année chez les femmes et de 0,82%/année chez les hommes (26). De plus, le taux tend à augmenter en fonction du vieillissement. Ces conclusions n'ont toutefois pas été observées au niveau de la colonne vertébrale.

Selon *Ostéoporose Canada*, afin d'évaluer le risque absolu de fractures chez l'adulte, il faut d'abord considérer les antécédents de fractures de fragilisation (après 40 ans), l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes, l'âge (>50 ans) et la DMO (11). En pédiatrie, la santé osseuse devrait être particulièrement investiguée lorsque les enfants présentent des histoires de fractures suite à un traumatisme modéré et une faible densité osseuse, à laquelle peuvent aussi s'ajouter des douleurs osseuses chroniques (5, 27).

La prévention débute en bas âge, en s'assurant d'atteindre un PMO idéal. Il faut ensuite maintenir cette santé osseuse acquise en assurant des apports optimaux en nutriments essentiels pour les os et en limitant les déterminants associés à une perte de DMO.

### **1.7. Épidémiologie de la fracture pédiatrique**

Les études portant sur les fractures sont plus nombreuses chez la population adulte, mais certaines se sont intéressées aux fractures pédiatriques. En Grande-Bretagne, le taux annuel de fractures pédiatriques par personne est de 0,013 (28). Aux États-Unis, il est dénombré 0,034 fracture par personne annuellement (29). En Suisse, le risque de fracture avant l'âge de 17 ans est de 34% et une augmentation de 59% de l'incidence a été observée sur une période de 14 ans (1993 à 2007) (30). Des constats se dégagent de ces études (28-30):

- 1/3 des enfants auront une fracture avant l'âge de 17 ans.
- Les garçons ont plus de fractures que les filles.
- Le site principal de fracture est l'avant-bras (dont le radius).
- Le pic d'incidence est à 11-12 ans pour les filles et à 13-14 ans chez les garçons. Il y a donc plus de fractures à la puberté que durant l'enfance.

- Il est dénombré plus de fractures durant l'été que l'hiver.

Les causes de fracture sont principalement les jeux et le sport, où le basketball, le soccer, le football, le patinage et le ski prédominent (29, 30). Durant l'enfance, les sites de fractures sont l'humérus, le radius, l'ulna et le pied alors que les adolescents se fracturent plutôt les vertèbres, le crâne ou les côtes (28). La fracture du bassin est très peu commune en pédiatrie. Enfin, le risque de fractures est généralement plus faible lorsque le score-Z de la DMO (colonne vertébrale, hanche, corps entiers, radius) ou le CMO (radius) est optimal (29).

## 2. Nutriments importants pour la santé osseuse

Les protéines, le phosphore, le calcium et la vitamine D sont des éléments nutritifs majeurs pour une santé osseuse optimale. Ce chapitre ne traitera cependant que de deux nutriments : le calcium et la vitamine D.

### 2.1. Calcium

Le calcium est un minéral retrouvé dans l'alimentation et l'un des éléments le plus abondant (5<sup>e</sup>) dans l'environnement (2). Il est connu principalement pour son implication dans le métabolisme et la santé des dents et des os.

Le calcium est réparti dans le corps humain et se retrouve à 99% dans les os et les dents, alors que le 1% restant est partagé entre le sang et les tissus (figure 3) (2). Dans les os, il est retrouvé sous la forme d'hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (25). La concentration sanguine moyenne de calcium total est de 2,25 à 2,50 mmol (2).

#### 2.1.1. Métabolisme calcique

Le métabolisme calcique repose sur une régulation fine de la concentration plasmatique de calcium et d'un équilibre entre son absorption, son utilisation et son excrétion (2).

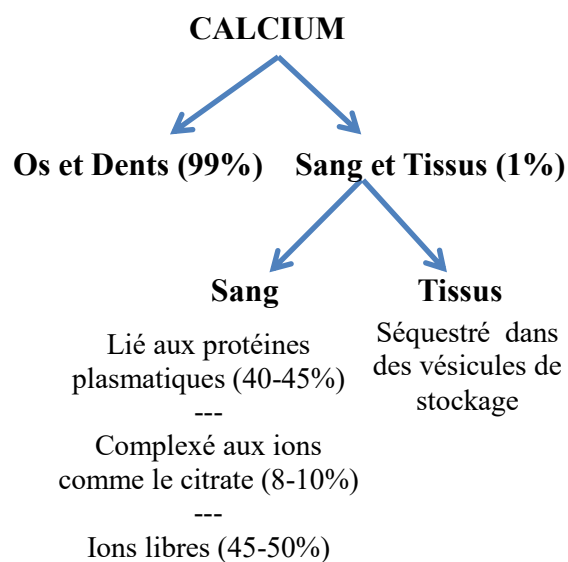


Figure 3 : Distribution du calcium dans

La concentration plasmatique moyenne du calcium doit être maintenue dans un intervalle physiologique très étroit (2). Dès qu'une variation à la baisse de la calcémie est détectée par les récepteurs à calcium (CaSRs) localisés sur les glandes parathyroïdes, la sécrétion de PTH est activée. La PTH agit de façon directe et indirecte sur trois tissus-cibles afin de favoriser l'augmentation plasmatique du calcium:

**Reins** : ↑ réabsorption du calcium, ↓ réabsorption du phosphore et activation de la vitamine D (via l'augmentation de l'activité de la 1- $\alpha$ -hydroxylase).

**Intestins** : L'activation de la vitamine D entraîne à son tour une ↑ absorption de calcium et de phosphore.

**Os** : ↑ résorption osseuse via la stimulation de l'activité des ostéoclastes.

La PTH et la vitamine D travaillent en symbiose afin de permettre une meilleure absorption du calcium aux reins et aux intestins et une utilisation efficace du calcium résorbé par les os.

À l'inverse, lorsque la calcémie s'élève, la sécrétion de PTH est inhibée. La calcitonine, une hormone, est relâchée par la glande thyroïde. Celle-ci inhibe la réabsorption rénale de calcium de même que la résorption osseuse, des actions qui permettent à la calcémie de revenir à une concentration normale.

### ***Absorption***

Le calcium est absorbé dans l'intestin, particulièrement dans l'iléum puisqu'il y demeure pour une plus longue période de temps que dans le duodénum (2). Les mécanismes d'absorption sont de nature transcellulaire et paracellulaire. La voie transcellulaire nécessite la forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, pour assurer le transport actif du calcium. Lorsque les apports calciques sont faibles, la voie transcellulaire est favorisée. Toutefois, cette voie est saturable et lorsque les apports augmentent, l'absorption paracellulaire de calcium (une voie passive) devient le mode privilégié d'absorption. Il existe plusieurs facteurs influençant l'absorption du calcium dont certains sont énumérés ici.

### *Facteurs physiologiques*

L'absorption du calcium est davantage efficace chez les garçons que chez les filles (31) de même que chez les personnes de race noire (32). La rétention calcique de ces derniers est d'environ 70%, soit 10% de plus que les Caucasiens. La puberté et le vieillissement sont également des facteurs déterminants. Suite à la puberté, l'efficacité d'absorption du calcium augmente chez les garçons, mais diminue chez les jeunes filles pour ensuite se stabiliser (31). Dès l'âge de 40 ans, l'absorption du calcium diminue de 0,2% par année chez les femmes et cette efficacité chute encore plus suite à la ménopause (33).

### *Vitamine D*

L'absorption du calcium est plus efficace lorsque le statut nutritionnel en vitamine D est optimal. C'est ce qui a été observé dans une étude auprès de femmes post ménopausées, où le calcium était moins absorbé chez les femmes présentant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) de 50 nmol/L vs. celles qui avaient des niveaux circulants de 25OHD de 86 nmol/L (34). À l'inverse, chez des enfants caucasiens et noirs (4-13 ans), l'augmentation du taux sérique de 25OHD après 8 à 12 semaines de supplémentation en vitamine D n'a pas eu d'impact sur la fraction d'absorption du calcium (35, 36). Dans ces études, les enfants avaient initialement des taux de 25OHD > 50 nmol/L, ces résultats ne peuvent donc pas s'appliquer aux enfants qui ont un statut nutritionnel en vitamine D insuffisant ou déficient.

### *Protéines, alcool et phosphore*

Dans une étude expérimentale où l'apport protéique quotidien a été contrôlé, la quantité de calcium absorbée après 4 jours de suivi est inférieure chez des femmes pré-ménopausées dont l'apport protéique est de 0,7 g/kg, comparativement à celles dont l'apport est de 2,1 g/kg (37). L'absorption calcique est favorisée par l'acidité gastrique, qui est elle-même stimulée par l'apport protéique (25). Toutefois, toutes les études n'ont pas démontré de lien entre l'absorption du calcium et l'apport protéique (38).

L'alcool affecterait l'absorption du calcium de manière négative (25), mais très peu d'études ont porté sur le sujet.



L'homéostasie du phosphore est étroitement reliée à celle du calcium. Il semble qu'un apport alimentaire quotidien élevé en phosphore affecte négativement le métabolisme du calcium, par le biais d'une inhibition de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  qui assure le transport actif du calcium (39). Toutefois, l'effet du phosphore n'a été observé qu'en présence de faibles apports en calcium. Cette hypothèse n'est par ailleurs pas soutenue par toutes les études (38). L'apport en phosphore est d'intérêt particulièrement chez les enfants et les adolescents puisque ces derniers sont de grands consommateurs de boissons gazeuses, qui sont riches en acide phosphorique, un additif renfermant du phosphore. Le phosphore influencerait plutôt l'excrétion du calcium, tel que discuté à la section suivante.

#### *Apports calciques*

Il a été observé chez les femmes et les adolescentes que l'apport en calcium est inversement corrélé avec l'efficacité d'absorption calcique (31, 33). Par ailleurs, chez les adolescents, le sexe et les apports en calcium expliqueraient plus de 50% de la variabilité du calcium absorbé et retenu par l'organisme (31). Ainsi, en situation de faibles apports en calcium, une plus grande quantité peut être absorbée afin de combler les besoins de l'organisme.

#### ***Excrétion***

Approximativement, 8 à 12 mmol de calcium est excrétée par jour via l'urine, les selles, la sueur, la peau, les cheveux et les ongles (2).

#### *Facteurs physiologiques*

Durant l'adolescence, l'absorption calcique est bonifiée et l'excrétion diminuée. Davantage de calcium est ainsi conservé par le corps afin de favoriser la formation osseuse qui est importante durant cette période de croissance. Les adolescentes absorberaient 75% plus de calcium et en excréteraient près de la moitié moins dans l'urine en comparaison à de jeunes femmes (40).

De plus, l'ethnie et le sexe sont des déterminants de l'excrétion du calcium puisque chez les adolescentes noires, l'excrétion urinaire et fécale est moindre que chez les Caucasiennes (32).

### *Sodium*

L'apport quotidien en sodium ainsi que l'excrétion urinaire sodique corrélient positivement avec l'excrétion urinaire de calcium (41-43). Ainsi, pour 100 mmol de sodium excrété dans l'urine, 1,15 mmol de calcium serait aussi perdu (42), entre autres, parce que ces deux nutriments ont en commun certains systèmes de transport rénal (2). Ces données ont été obtenues chez des adolescentes, mais des résultats semblables ont également été observés chez les enfants (filles noires et caucasiennes de 4,9-16,7 ans) (44) ainsi que chez les adultes (41).

Selon l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (2004), environ 90% des enfants âgés de 4 à 13 ans ont une consommation de sodium dépassant l'apport maximal tolérable (AMT) (45). Considérant ces statistiques, l'apport sodique des enfants, particulièrement durant les périodes de croissance osseuse, est inquiétant. L'effet d'une alimentation riche en sodium sur l'excrétion urinaire de calcium est cependant atténué par le potassium (43).

### *Protéines et phosphore*

Une corrélation positive a été observée entre l'excrétion urinaire de calcium et l'apport protéique (41, 46). Les protéines animales auraient une plus grande influence sur la calciurie que les protéines végétales (46). Il est estimé que pour chaque gramme de protéines transformé en énergie, 1 à 2 mg de calcium est excrété.

En contrepartie, l'augmentation des apports en phosphore, qu'il soit d'origine alimentaire ou synthétique (aliments fortifiés et suppléments), entraîne une diminution du calcium urinaire de même qu'une légère augmentation de la rétention calcique (47).

### *Équilibre acido-basique*

L'hypothèse de l'équilibre acido-basique supporte l'idée que l'alimentation actuelle dite moderne induirait une production importante de composés acides au sein de l'organisme. Pour contrer cette acidité, le calcium peut jouer un rôle de tampon physiologique. Pour fournir plus de calcium, le processus de résorption osseuse est stimulé. Il s'ensuit une augmentation de la calciurie et une fragilisation osseuse. Une première méta-analyse supporte cette hypothèse, puisqu'il a été observé que l'excrétion urinaire de calcium corrèle significativement avec la production nette d'acide. Un total d'environ 66 mg de calcium

seraient perdus par jour, ce qui en extrapolant mène à 480 g sur 20 ans. Il est cependant souligné que les conclusions ne sont pas des évidences, entre autres, parce qu'il n'est pas connu si le calcium excrété provient spécifiquement des os (48).

Une seconde méta-analyse qui s'attarde à des études de qualité démontre à l'inverse que cette hypothèse ne serait pas fondée (49). Malgré l'obtention d'une corrélation linéaire entre la production nette d'acide et la calciurie, aucune association significative n'a été démontrée entre la balance calcique et les marqueurs biochimiques de la santé osseuse. Ainsi, il ne peut être conclu avec certitude que l'alimentation actuelle, qui favorise une production accrue d'acidité, entraîne une fragilisation osseuse et l'ostéoporose.

### *Caféine*

Chez des femmes ostéoporotiques, la consommation de café accentue l'excrétion de calcium, essentiellement lorsque la consommation quotidienne excède un litre (50). À l'inverse, chez des femmes pré-ménopausées, aucune corrélation significative n'a été démontrée entre la consommation de caféine et l'excrétion urinaire et fécale de calcium, ou son absorption (51).

## **2.1.2. Fonctions du calcium**

La première fonction du calcium est celle de second messager intracellulaire (2). Il permet l'activation de protéines, afin qu'elles puissent réaliser leurs fonctions biologiques, mécaniques ou catalytiques. À titre d'exemple, le calcium est impliqué dans la contraction musculaire, la transmission nerveuse et la division cellulaire.

La fonction extracellulaire du calcium demeure sa participation à la formation des os et des dents où il représente 39,9% du minéral osseux (2).

## **2.1.3. Sources du calcium**

Le calcium peut se retrouver naturellement dans les aliments ou être ajouté par l'industrie alimentaire (tableau I). Les produits laitiers demeurent la source naturelle de calcium la plus connue, mais aussi celle qui permet à la population en générale de combler leur besoin nutritionnel en ce nutriment. Parmi les autres sources de calcium, nous retrouvons certains légumes verts et le poisson consommé avec les arêtes tels que le saumon ou les

sardines en conserve (52). Les boissons végétales et jus de fruits enrichis de calcium constituent aussi de bonnes sources. Par ailleurs, les boissons de soya enrichies avec du carbonate de calcium sont comparables au lait de vache puisque la fraction d'absorption de ces deux produits ne diffère pas significativement (53).

Tableau I : Teneur en calcium de quelques aliments

Aliments	Portion	Teneur en calcium (mg)
Lait 1%, 2%, 3.3%	250 ml	291-322
Fromages (brie, camembert, cheddar, mozzarella)	50 g	92-391
Yogourt (fruits et nature, 1 à 2%)	175 ml	221-332
Boisson végétal au soya (enrichie, toutes saveurs)	250 ml	321
Jus d'orange enrichi	250 ml	310
Saumon (avec arrêtes)	75 g	208
Tofu	150 g	234
Amandes grillées	60 ml	99
Pois chiches crus, haricots rouge crus	175 ml	42-57
Chou frisé cru (kale)	250 ml	96
Épinard cru	250 ml	34
Brocoli cru	250 ml	44
Bok Choy	250 ml	78

Adapté de (54)

L'absorption du calcium varie selon sa biodisponibilité. De manière générale, 30% du calcium est absorbé, bien que ce pourcentage diffère d'un aliment à l'autre (25). Les légumes verts, tels que le brocoli, le chou kale et les bok choy contiennent du calcium très biodisponible, dont l'absorption peut atteindre 60%. Cependant, la teneur en calcium de ces légumes verts est moindre, signifiant qu'il faut en consommer davantage pour absorber la même quantité de calcium qu'une tasse de lait. De plus, certains composés peuvent nuire à la biodisponibilité du calcium tels les oxalates et les phytates (25). L'acide oxalique est surtout retrouvé dans les épinards, le chou vert, la patate douce, la rhubarbe et les haricots alors que l'acide phytique est présent dans les produits à grains entiers, les haricots, les noix et les

graines. À noter que l'impact de ces composés sur l'absorption du calcium dépend de la quantité consommée et de la combinaison alimentaire.

### 2.1.4. Recommandations nutritionnelles

Les apports nutritionnels recommandés (ANR) en calcium sont des quantités recommandées permettant de combler les besoins en ce nutriment (tableau II). Ils sont établis afin d'assurer une rétention squelettique maximale (2).

Les recommandations varient en fonction du stade de la vie. Il y a également des recommandations émises afin de minimiser les risques associés à un excès de calcium. Ces recommandations sont les apports maximaux tolérables (AMT).

Tableau II : Apports nutritionnels de référence pour le calcium

Âge	ANR (mg)	AMT (mg)
0-6 mois	200*	1000
6-12 mois	260*	1500
1-3 ans	700	2500
4-8 ans	1000	2500
9-18 ans	1300	3000
14-18 ans (grossesse et lactation)	1300	3000
19-50 ans	1000	2500
51-70 ans (hommes)	1000	2000
51-70 ans (femmes)	1200	2000
> 70 ans	1200	2000

\*Apport suffisant (AS) plutôt qu'ANR  
Adapté de (52)

Dans le cadre de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2004, le statut nutritionnel en calcium de la population canadienne a été évalué (52). La proportion des personnes qui ne répondent pas aux besoins en calcium augmente avec l'âge. Seulement 3% des enfants âgés de 1 à 3 ans ont des apports insuffisants en calcium alors que chez les adultes, cette proportion s'élève à 26 à 80% chez les hommes et à 48 à 87% chez les femmes. Chez les Canadiens âgés de 4 à 8 ans, ce n'est pas moins de 23% qui ne combler pas leurs besoins en

calcium. Aux Canada, l'apport moyen journalier en calcium des enfants de 4-8 ans est de 1076 mg, celui des garçons de 9-13 ans est de 1234 mg et celui des filles de 9-13 ans est de 1013 mg (52).

Un supplément de calcium devrait être recommandé à toutes personnes qui n'atteignent pas les ANR et à celles qui connaissent au moins une des conditions suivantes : ostéopénie ou ostéoporose, maladie coéliquaue, maladie inflammatoire de l'intestin, végétarisme, corticothérapie ou encore ceux qui résident dans des établissements de soins de santé (55). Plusieurs formes de suppléments de calcium se retrouvent sur le marché, tels que le lactate, le gluconate et l'hydroxyapatite, mais ce sont le carbonate et le citrate de calcium qui sont les plus communs. Ces deux types de suppléments détiennent par ailleurs un degré d'absorption similaire lorsqu'ils ne sont pas consommés à jeun (56). De plus, le supplément de calcium devrait être accompagné d'un supplément de vitamine D (55).

Selon des données canadiennes, la prise de suppléments augmente en fonction de l'âge et les femmes de 51-70 ans représentent la population la plus supplémentée : 31% de leurs apports en calcium proviennent des suppléments (57). Aux États-Unis, selon une estimation des données du *NHANES* 2003-2006, près de la moitié (43%) des participants âgés > 1 an prenaient un supplément de calcium (58). Chez le groupe des 4 à 8 ans, 29% des garçons et 26% des filles consommaient un supplément de calcium (58).

### **2.1.5. Évaluation du statut nutritionnel**

Déterminer le statut nutritionnel en calcium d'un individu ne peut se faire aussi facilement que pour d'autres nutriments, comme la vitamine D. Le corps humain étant une grande réserve de calcium, dès qu'une variation à la baisse de la calcémie est détectée, le processus de résorption osseuse est stimulé afin de fournir du calcium pour maintenir l'équilibre. Différentes méthodes ont été proposées pour évaluer le statut nutritionnel en calcium telles que la mesure du minéral osseux total ou la balance calcique (2). Aucune de ces méthodes n'est toutefois actuellement idéale, considérant que différents facteurs peuvent interférer avec les résultats. La mesure de la calcémie peut également servir de marqueur du statut nutritionnel en calcium. Toutefois, comme le calcium plasmatique doit être maintenu dans un intervalle physiologique très étroit, une baisse de la calcémie suggère davantage un dysfonctionnement des glandes parathyroïdes qu'une déficience nutritionnelle en calcium.

La difficulté d'évaluer cliniquement le statut nutritionnel en calcium souligne l'importance d'un suivi nutritionnel particulier chez les populations à risque pour éviter une trop grande stimulation de la résorption osseuse.

## **2.2. Vitamine D**

### **2.2.1. Nomenclature**

La vitamine D est le nom générique qui désigne généralement la forme biologiquement active appelée calcitriol ou  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ). Il est important de distinguer la terminologie (Annexe 1) de la vitamine D afin de comprendre ses fonctions et son métabolisme.

### **2.2.2. Fonctions**

La vitamine D est une vitamine multifonctionnelle dont les fonctions sont assurées par la forme active, le calcitriol. Elle est une hormone traditionnellement reconnue pour son rôle dans l'homéostasie du calcium et la santé osseuse. Depuis quelques années, la communauté scientifique s'intéresse à de nouvelles implications non-classiques de la vitamine D.

#### ***Fonctions liées à l'homéostasie du calcium***

Le calcitriol assure l'homéostasie du calcium et du phosphore en régulant leur concentration sanguine (2). Pour ce faire, il agit directement sur les intestins, les os, les glandes parathyroïdes et les reins tel que décrit précédemment à la section 2.1.1. Qui plus est, la vitamine D stimule la résorption osseuse, tout en agissant sur les ostéoblastes, qui eux, sont impliqués dans la formation osseuse, contribuant ainsi au renouvellement du tissu osseux (59).

#### ***Fonctions non-calcémiques***

Les rôles non conventionnels de la vitamine D sont la régulation de la différenciation cellulaire, ses actions antiprolifératives et le contrôle de l'apoptose (2, 25). Le calcitriol agit sur différents types de cellules tels que celles de la peau, des seins, de la prostate, des muscles ou du système immunitaire. Ainsi, une déficience en vitamine D serait associée à un risque

accru de développer certaines maladies ou cancers tels le diabète de type I et II (2, 60, 61), le cancer du sein ou de la prostate, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin (2), les maladies cardiovasculaires (2, 62) et musculo-squelettiques (63). Ses actions non-classiques suggèrent que cette vitamine aurait un rôle à jouer dans la prévention et même le traitement de certains cancers et maladies.

### **2.2.3. Métabolisme**

#### ***Synthèse par la peau***

Grâce à l'action des rayons ultraviolets B (UVB) du soleil sur le 7-dehydrocholesterol présent dans la couche membranaire cutanée, la pré-vitamine D<sub>3</sub> est synthétisée au niveau de la couche supérieure de la peau, puis se déplace vers la couche inférieure sous l'effet de la chaleur du corps (2). Durant cette progression, la pré-vitamine D<sub>3</sub> est activée en vitamine D<sub>3</sub> pour être ensuite transportée et entreposée dans les tissus ou activée dans le foie.

Il a été démontré qu'à une latitude élevée, en raison de l'emplacement du soleil, les rayons UVB ne peuvent simplement pas traverser l'atmosphère (2). Ainsi, à Boston, située à une latitude de 42°, la pré-vitamine D<sub>3</sub> est synthétisée seulement durant les mois d'avril à octobre, alors qu'à Edmonton située à une latitude de 52°, la période de synthèse n'est possible qu'entre avril et septembre (64). Toutefois, selon des données plus récentes utilisant une technologie différente, l'association entre la latitude et la synthèse cutanée de vitamine D est plus complexe puisque d'autres facteurs géographiques et environnementaux doivent être considérés (25). D'autres facteurs affectant la synthèse cutanée de la vitamine D ont aussi été identifiés tels que la pigmentation foncée de la peau (65), l'ethnie (66), la crème solaire qui bloque les rayons UVB (et UVA) et ayant un facteur de protection solaire (FPS) supérieur à 8, le port de vêtements, la génétique, l'âge avancé, la pollution et les journées nuageuses (25).

#### ***Absorption***

La vitamine D est retrouvée sous forme de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> dans les aliments et les suppléments. Étant de nature liposoluble, elle a besoin des micelles pour être absorbée par l'entérocyte où elle est incorporée aux chylomicrons, qui assurent son transport dans le système lymphatique (25).



## Métabolisme

Le processus d'activation de la vitamine D débute dans le foie : la vitamine D provenant de la photobiogenèse ou des aliments et suppléments y est transformée en 25OHD ou calcidiol par l'action de l'enzyme 25-hydroxylase (figure 4) (25). Ce n'est qu'une fois soumise à l'action de l'enzyme 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale, que la 25OHD est convertie en 1 $\alpha$ 25(OH) $_2$ D, la forme active. Cette dernière étape est régulée par la PTH,

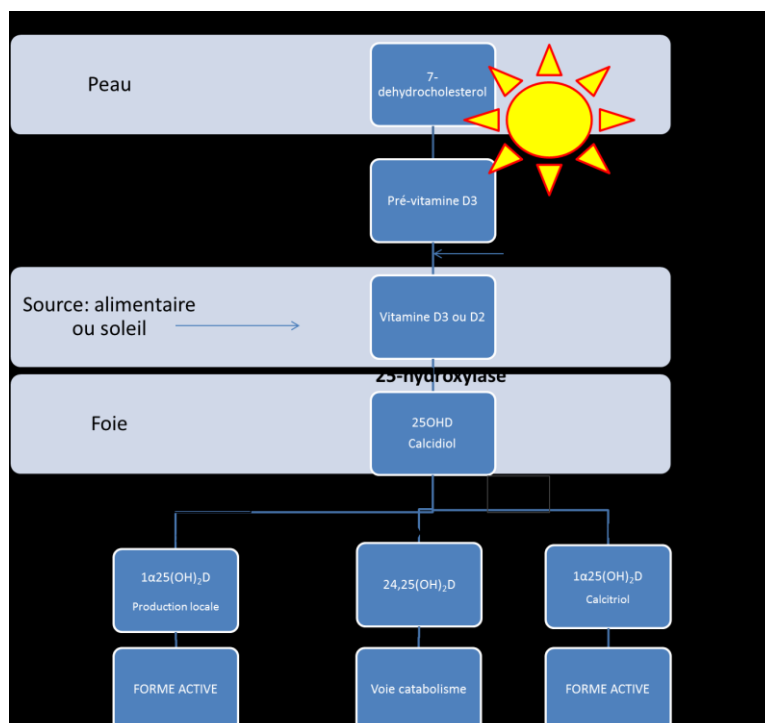


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D

Adaptée de (1, 2)

La forme 25OHD peut aussi emprunter une voie

extrarénale où elle sera localement activée en 1 $\alpha$ 25(OH) $_2$ D dans certains tissus (2). Enfin, la voie rénale de la 24-hydroxylation est quant à elle une voie de régulation ou d'excrétion (2, 59, 67, 68). Il semble surtout qu'elle soit activée lorsque le taux de 1 $\alpha$ 25(OH) $_2$ D est suffisant ou élevé. La 24-hydroxylase peut soit dégrader directement la 25OHD en 24,25(OH) $_2$ D ou la 1 $\alpha$ 25(OH) $_2$ D en 1 $\alpha$ 24,25(OH) $_3$ D. Ces métabolites seront excrétés via la bile. La 24-hydroxylase se retrouverait également dans des tissus extrarénaux, comme les os (59).

## Stockage et excrétion

Étant une vitamine liposoluble, la vitamine D est entreposée principalement dans le tissu adipeux de même qu'en plus petite quantité dans le muscle squelettique (25). Cette particularité devient problématique chez les personnes obèses. En effet, le taux sérique de 25OHD, autant chez les enfants que chez les adultes, est inversement associé à la masse grasse ou l'IMC (66, 69, 70). La vitamine D est emprisonnée dans le tissu adipeux et seulement une faible quantité se rend au foie pour ensuite être activée (25). Une perte de poids entraîne

cependant la libération de la vitamine D et une augmentation de la 25OHD sérique (69, 70). Quant à l'excrétion, la vitamine D est éliminée en petite quantité via la bile dans les selles.

## 2.2.4. Sources

Outre le soleil, la vitamine D se retrouve également dans l'alimentation, bien que très peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (tableau III).

Tableau III : Teneur en vitamine D de quelques aliments

Aliments	Portion	Teneur (µg)	Teneur (UI)
Saumon	90 g	12,420	496
Huile de foie morue	15 ml	10,653	426
Lait 1,2,3% *	250 ml	2,567	102
Jus d'orange *	250 ml	2,499	100
Boisson soya *§	250 ml	2,182	87
Margarine *	15 ml	1,961	78
Yogourt enrichi*	125 ml	1,267	51
Jaune d'œuf	2 jaunes	1,174	47
Foie de bœuf	90 g	1,080	43
Shiitake§	125 ml	0,383	15
Fromage (cheddar)	50 g	0,083	3

\* aliments fortifiés en vitamine D; n'en contiennent pas naturellement. § Source de vitamine D<sub>2</sub>

Adapté de (54)

Seuls le foie, les poissons gras, l'huile de poisson et le jaune d'œuf sont des sources naturelles appréciables de vitamine D (2). Certains champignons irradiés, tel le shiitake, seraient également une source de vitamine D, bien qu'elle y soit présente en très petite quantité. Ainsi, comme l'alimentation ne peut combler les besoins quotidiens en vitamine D et qu'en Amérique du Nord, sa synthèse cutanée ne s'effectue que durant 7 mois, la stratégie de nutrition publique adoptée pour combler les besoins nutritifs en vitamine D chez la population générale est la fortification.

Selon les règlements sur les aliments et drogue du Canada, seul le lait, sous toutes ses formes et saveurs, doit «contenir de la vitamine D ajoutée en quantité telle qu'une ration quotidienne raisonnable du produit laitier renferme au moins 300 unités internationales et au plus 400 unités internationales de vitamine D» (71). De plus, la margarine doit, de par la

même loi, être enrichie en vitamine D et contenir au moins 530 UI par 100 g. D'autres aliments peuvent être également enrichis, mais sans obligation : lait de chèvre, boissons végétales et jus d'orange (52).

La supplémentation est un autre moyen pour combler les besoins en vitamine D lorsque les apports alimentaires et l'exposition au soleil ne suffisent pas. Au Canada, la vitamine D<sub>3</sub> est la forme de supplément qui est disponible. Selon une méta-analyse récente, la vitamine D<sub>3</sub> serait un choix plus judicieux puisque l'impact sur la concentration sérique de 25OHD est plus favorable qu'avec la vitamine D<sub>2</sub> (72).

### 2.2.5. Évaluation du statut nutritionnel

Le statut nutritionnel en vitamine D est déterminé à partir de la concentration sérique de 25OHD. Elle a une demi-vie de 15 à 20 jours, comparativement à quelques heures pour la 1 $\alpha$ 25(OH)<sub>2</sub>D (2, 25). De plus, la 25OHD est un meilleur indicateur du statut en vitamine D puisqu'elle représente la somme des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>.

Différentes techniques sont utilisées afin de mesurer la concentration de 25OHD, mais les laboratoires doivent se soumettre à un programme appelé *Vitamin D External Quality Assessment Scheme* (DEQAS) afin d'assurer la qualité de la mesure effectuée (2, 73). La technique de choix est la chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse (*HPLC-MS*). Les autres techniques utilisées peuvent induire une variabilité importante des résultats et des erreurs de classification puisqu'elles peuvent sur- ou sous-estimer la concentration sérique de 25OHD.

Les valeurs de référence définissant le statut nutritionnel en vitamine D portent à confusion, car actuellement aucun consensus n'est établi et différents intervalles sont utilisés (tableau IV). Un taux minimal de 25OHD de 50 nmol/L a été fixé par l'*Institute of Medicine* (IOM) sur la base que : 1) 97,5% des besoins de la population sont couverts à cette valeur (1) et 2) 1% seulement de la population présenterait de l'ostéomalacie sous cette valeur (74). Les individus présentant une concentration sanguine de 25OHD inférieure à 50nmol/L seraient donc considérés comme ayant un statut déficient en vitamine D. Toutefois, le comité d'IOM aurait fait une erreur mathématique et le pourcentage de la population présentant de l'ostéomalacie serait plutôt de 8,5% (75), remettant ainsi en doute leur classification.

Les lignes directrices d'*Ostéoporose Canada* visent plutôt 75 nmol/L pour un statut optimal, car selon leur revue de la littérature, cette valeur correspond à la prévention du risque de fractures et au fait que certains paramètres cliniques (PTH sérique, absorption calcique, fonction des muscles des membres inférieurs) atteignent un plateau (73). De plus, il n'y aurait pas d'avantages à viser un taux >75 nmol/L, mais il y aurait des inconvénients à se maintenir sous cette valeur. L'absorption du calcium est par ailleurs plus efficace à un taux de 25OHD de 80 nmol/L (76). Des taux supérieurs sont préconisés afin d'optimiser les fonctions extra-rénales de la vitamine D (2, 73, 77). Par exemple, un taux de 25OHD > 100 nmol/L est ciblé pour une meilleure fonction musculo-squelettique chez les personnes âgées (63). Il a également été démontré que le risque de décès de certains cancers (sein, colon, poumon, lymphome) est moindre pour un taux de 25OHD > 81 nmol/L (78). Les études portant sur le statut nutritionnel et les fonctions extra-rénales de la vitamine D n'étant pas concluantes et plutôt divergentes, l'IOM rapporte que les valeurs de référence utilisées ne devraient être fondées que sur la santé osseuse (2).

Tableau IV : Valeurs de référence définissant le statut en vitamine D

<b>Définition</b>	<b>Société canadienne de pédiatrie 2007 (79)</b>	<b>Académie américaine de pédiatrie 2008 (80)</b>	<b>Ostéoporose Canada 2010 (73)</b>	<b>IOM 2011 (1, 74)</b>	<b>US Endocrine Society 2011 (74)</b>
	Taux 25OHD (nmol/L)				
<b>Déficience</b>	< 25	< 37,5	< 25	< 50	< 50
<b>Insuffisance</b>	25-75	37,5-50	25-75	-	52,5-72,5
<b>Optimal</b>	75	50-250	75	50-125	-
<b>Pharmacologique *</b>	> 225	> 250	> 250	> 125	> 250
<b>Toxicité</b>	> 500	> 375	-	-	-

\* potentiel de réactions indésirables

### ***Facteurs influençant la concentration sanguine de 25OHD***

L'apport alimentaire en vitamine D, l'adiposité et la synthèse par la peau sont les principaux facteurs qui influencent la concentration plasmatique de 25OHD (25). Par ailleurs, plus les apports en vitamine D augmentent, plus une augmentation de la concentration

sanguine de 25OHD est observée, bien que cette relation ne soit pas linéaire. Certaines études s'intéressent, quant à elles, aux combinaisons de doses et de fréquence de la supplémentation pour une augmentation plus efficace du taux de 25OHD. Une fréquence journalière et hebdomadaire semble plus favorable à hausser de façon constante la concentration de 25OHD qu'une fréquence mensuelle (1). Une dose de 600 UI/jour favorise un meilleur taux de 25OHD que 4 200 UI/semaine et que 18 000 UI/mois (81). Une autre étude n'a cependant pas trouvé de différence entre une dose de 1 500 UI/jour, 10 500 UI/semaine et 45 000 UI/mois (82). Pour une dose journalière, 800 UI ou plus, pendant une période minimale de 6 à 12 mois est la modalité la plus favorable à un statut nutritionnel optimal en vitamine D (83).

### ***État nutritionnel de la population nord-américaine***

Selon *l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* de 2004, 75 à 96% de la population ont des apports alimentaires insuffisants en vitamine D (52). Aux États-Unis, selon des données datant de 2009-2010, les apports alimentaires moyens en vitamine D sont de 212 UI chez la population âgée de 2 ans et plus (84). En tenant compte des suppléments, les apports augmentent à 484 UI, une valeur inférieure à l'ANR fixé à 600 UI. Dans le cadre de *L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé* de 2007 à 2009, il est observé que 1) 32% des Canadiens avaient un taux insuffisant de 25OHD (< 50 nmol/L) et que 64,6% n'atteignaient pas un taux de 25OHD de 75 nmol/L; 2) la prévalence d'une insuffisance est davantage élevée en hiver et 3) les adultes de 20 à 39 ans représentent le groupe ayant les taux les plus faibles (85, 86). Chez les enfants canadiens âgés de 6-11 ans, plus de 50% ont un taux de 25OHD <75 nmol/L (86).

### **2.2.6. Recommandations nutritionnelles**

Les besoins en vitamine D sont moins influencés par le cycle de la vie que ceux du calcium (tableau V).

Tableau V : Apports nutritionnels de référence pour la vitamine D

Âge	ANR (UI)	AMT (UI)
0-6 mois	400*	1000
7-12 mois	400*	1500
1-3 ans	600	2500
4-8 ans	600	3000
9-70 ans	600	4000
> 70 ANS	800	4000
Grossesse et allaitement	600	4000

\* Apport suffisant (AS) plutôt qu'ANR

Adapté de (52)

En bas âge, la vitamine D est nécessaire pour le développement osseux et les périodes de croissance alors qu'à l'âge adulte, elle est impliquée dans le maintien de la santé osseuse qui a été acquise durant l'enfance et l'adolescence (25). Les personnes âgées ont des besoins plus élevés puisque la synthèse cutanée de la vitamine D (dépendante de l'âge) ainsi que la synthèse rénale du calcitriol sont diminuées, en plus du fait que l'exposition au soleil et les apports alimentaires en vitamine D sont souvent réduits durant cette période de la vie (25, 73).

### ***Populations à risque et supplémentation***

Certaines populations sont plus à risque d'une déficience en vitamine D en raison de différents facteurs qui affectent les apports, la synthèse ou le métabolisme. La conséquence à long terme est le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte (25).

#### *Apports insuffisants*

Le lait maternel contient une quantité négligeable de vitamine D et par conséquent, tous les enfants allaités devraient recevoir un supplément de 400 UI par jour, et ce, jusqu'à ce que l'alimentation puisse combler leurs besoins (79).

Tout individu, dont les apports alimentaires en vitamine D sont significativement limités, est exposé à un risque de déficience. Soulignons entre autres les végétaliens et les personnes connaissant des allergies alimentaires, particulièrement aux produits laitiers, aux œufs et aux poissons.

### *Synthèse compromise*

La synthèse de la vitamine D par la peau est dépendante de la latitude, de la pigmentation de la peau, tout comme du port de crème solaire et de vêtements recouvrant. Ces facteurs exposent donc à un risque de déficience certaines populations où la supplémentation peut être de mise. Durant les mois d'hiver surtout, les apports devraient augmenter à 800 UI/jour pour les individus vivant à haute latitude ou ayant la peau foncée (79).

La synthèse de la vitamine D est également dépendante de l'âge. Selon les différentes autorités en la matière, une supplémentation variant de 800 à 2000 UI par jour est recommandée pour les adultes âgés de plus de 50 ans (73).

### *Métabolisme altéré*

Différentes conditions médicales affectent le métabolisme de la vitamine D, telles que les maladies hépatiques, par diminution de l'activité de la 25-hydroxylase ou l'insuffisance rénale chronique qui mène à une activité déficiente de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale (2). Soulignons également tous désordres de malabsorption, comme la fibrose kystique, qui affectent l'absorption de la vitamine D liposoluble. D'autres maladies, comme la maladie cœliaque, réduisent aussi l'absorption de certains nutriments, dont la vitamine D. Tous ces individus ont des besoins quotidiens plus élevés et une supplémentation est recommandée.

### ***Population non à risque et supplémentation***

La supplémentation n'est pas obligatoire pour la population générale qui n'est pas à risque de déficience. Toutefois, elle demeure un choix favorable pour atteindre un statut nutritionnel optimal en vitamine D, surtout sachant que les apports sont limités chez les Canadiens. Des doses journalières de 400 à 1000 UI sont suggérées en plus des apports alimentaires habituels (73).

#### **2.2.7. Hypervitaminose D**

La conséquence d'une intoxication à la vitamine D est l'hypercalcémie. Cette condition a été observée chez des sujets présentant des concentrations variables de 25OHD, mais qui étaient supérieures à 500 nmol/L (2). D'autres auteurs suggèrent un seuil de toxicité à 750

nmol/L (87). À long terme, le risque de l'hypercalcémie peut entraîner la calcification des tissus mous, ce qui mène à des atteintes cardiovasculaires et rénales (25).

À ce qui a trait à la supplémentation, une dose quotidienne de 1 000 UI demeure sécuritaire mais il est suggéré qu'une supervision médicale soit assurée lors de la prise de doses > 2000 UI (73). Il n'y a pas de consensus sur la dose quotidienne maximale. Bien que l'AMT a été fixé à 4000 UI chez l'adulte, certains auteurs préconisent des doses quotidiennes de 10 000 UI qui, selon eux, ne comportent pas de risques (88).

### **2.2.8. Hypovitaminose D**

L'hypovitaminose D est une carence en vitamine D. Selon la *Société canadienne de pédiatrie* et *Ostéoporose Canada*, une déficience en vitamine D est définie par un taux sanguin de 25OHD < 25 nmol/L (73, 79). La déficience en vitamine D est une cause du rachitisme chez les enfants et de l'ostéomalacie chez les adultes (24). Toutes populations à risque de carence en vitamine D, tel que mentionné précédemment, devraient être supplémentées. Une étude sur le traitement de l'hypovitaminose D chez les enfants (35 enfants américains âgés entre 8 et 24 mois) a démontré qu'une supplémentation à court terme (6 semaines) de 2 000 UI de D<sub>2</sub> ou de D<sub>3</sub> par jour ou encore de 50 000 UI de D<sub>2</sub> par semaine sont tous équivalents, efficaces et sécuritaires (89). Les enfants avaient également reçu 50 mg/kg de calcium par jour.

## **3. L'impact du calcium et de la vitamine D sur la santé osseuse**

### **3.1. Calcium**

Il a été démontré que le calcium et la vitamine D sont des nutriments essentiels à la formation et au maintien de la santé osseuse. Certaines études ont évalué l'effet direct du calcium et de la vitamine D sur le squelette, que ce soit sur la DMO ou le risque de fractures.

Le gain de la DMO est significativement supérieur chez les enfants prépubères qui sont supplémentés en calcium, selon des études prospectives, randomisées, contrôlées, à double-insu avec placebo (90, 91). Par ailleurs, une étude qui a suivi des jumeaux pendant 3 ans et dans laquelle un enfant de la paire recevait une supplémentation de calcium à raison de 1g par jour et l'autre un placebo, a observé que la DMO était en moyenne de 1,4% supérieure pour



tous les sites de mesure chez l'enfant de la paire qui avait été supplémenté (90). Fait intéressant : la différence de la DMO entre le jumeau supplémenté et celui recevant le placebo n'était significative que pour les enfants prépubères et elle disparaissait avec la survenue de la puberté.

À l'inverse, une méta-analyse de 19 études randomisées et contrôlées, effectuée sur l'impact de la supplémentation en calcium sur la DMO chez les enfants (<18 ans) n'a trouvé aucun effet favorable (92). Aucun gain significatif de DMO à la colonne vertébrale ou au col du fémur n'a été démontré lorsque les enfants supplémentés étaient comparés à ceux ayant reçu le placebo. Par contre, un gain de 1,7% a été observé au niveau de la DMO des membres supérieurs, quoique ce résultat fût considéré comme faible. Un maigre gain significatif de la DMO du corps entier a aussi été rapporté, mais cet effet s'est estompé à l'arrêt de la supplémentation. La méta-analyse conclut que les résultats ne sont pas assez puissants pour qu'à long terme il y ait indication d'une diminution significative du risque de fractures en réponse à une supplémentation de calcium. Les avantages de la supplémentation en calcium sur la DMO seraient en fait plus significatifs chez les enfants qui ont initialement de faibles apports en calcium bien que les résultats demeurent une fois de plus variables d'une étude à l'autre (93).

Chez la population pédiatrique, il demeure encore à ce jour incertain si un apport optimal en calcium ou la supplémentation diminue le risque de fractures durant l'enfance (94). À l'inverse, chez l'adulte, il est beaucoup plus démontré que le calcium, combiné avec la vitamine D, prévient certaines fractures (95, 96).

### **3.2. Vitamine D**

Une méta-analyse a évalué l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la DMO chez les enfants et aucun changement significatif n'a été obtenu pour les différents sites de mesure (hanche, avant-bras, colonne vertébrale et corps entier) (97). Les résultats tendaient cependant à être positifs et significatifs chez les enfants ayant un faible statut nutritionnel en vitamine D. Par ailleurs, chez des enfants en bas âge (1,8 à 6 ans), un statut optimal en vitamine D (>75 nmol/L) était associé à une DMO et un CMO supérieurs, mais seulement pour l'avant-bras et le corps entier (98). Enfin, chez des enfants et adolescents Finlandais âgés de 7 à 19 ans, le statut nutritionnel en vitamine D était un déterminant de la DMO et de son

score-Z où 5,6% de la variance de la DMO lombaire était expliquée par le taux sérique de 25OHD (99).

Chez des enfants du Qatar âgés de 0 à 15 ans, la fréquence des fractures a été reliée au statut en vitamine D. Cette fréquence était de 18,4% chez ceux présentant des taux déficients de 25OHD (<50 nmol/L) et de 8,4% chez les enfants ayant un taux sérique de 25OHD supérieur (100). Chez l'adulte, le statut en vitamine D est aussi un déterminant du risque de fractures non-vertébrales (101). De plus, une supplémentation en vitamine D à fortes doses réduit significativement le risque fracturaire (101, 102). Chez les personnes de plus de 65 ans, il a été documenté que le risque de fracture non-vertébrale diminue de 11% avec un supplément quotidien de plus de 400 UI de vitamine D (102). Chez cette même population, le risque de fracture de la hanche diminue significativement de 30% et celui des autres fractures non-vertébrales de 14% chez les individus qui maintiennent des apports en vitamine D de 792 à 2000 UI/jour. Notons que dans la plupart de ces études, les sujets prenaient également un supplément de calcium.

### **3.3. La contribution des produits laitiers**

#### **3.3.1. Apports en calcium et en vitamine D**

Les produits laitiers sont la source la plus concentrée de calcium et de vitamine D et pour les enfants, la consommation de lait et de produits laitiers demeure un moyen efficace pour s'assurer d'un apport adéquat en ces deux nutriments. Dans une étude menée en Australie auprès de 222 enfants âgés en moyenne de 9,2 ans, les auteurs ont conclu que les produits laitiers contribuaient fortement aux apports en calcium (103). En effet, une consommation élevée en produits laitiers définie par  $\geq 2$  portions par jour, dans laquelle le lait contribue pour plus de 50% des apports, est associée à de meilleurs apports en calcium. De plus, 71% des enfants comblent leur besoin moyen estimé (BME) en calcium avec une telle consommation. Aux États-Unis, le lait de vache (toutes saveurs comprises) assure 55% des apports en calcium et 73% des apports en vitamine D chez les enfants de 2 à 8 ans (104). Ces résultats sont semblables à ceux d'une seconde étude basée sur les données de l'étude *NHANES* de 2001 à 2008 qui conclut que 47% des apports en calcium et 65% des apports en vitamine D sont comblés chez les enfants de 3-19 ans grâce à la consommation de produits laitiers (105). Les

enfants ne consommant pas de produits laitiers se privent donc de sources alimentaires importantes de calcium et de vitamine D, ce qui peut réduire grandement leurs apports et les empêcher de combler leurs besoins en ces deux nutriments.

Enfin, soulignons que les produits laitiers contribuent aussi à un meilleur apport en protéines, en énergie ainsi qu'en d'autres nutriments (phosphore, magnésium, vitamine A, potassium, zinc, riboflavine et niacine) (103).

### **3.3.2. Densité osseuse et risque de fractures**

La combinaison calcium et vitamine D serait particulièrement favorable à la santé osseuse. Notons cependant que parmi les études qui évaluent le lien entre la consommation de produits laitiers et la santé osseuse, le lait n'est pas toujours enrichi en vitamine D, puisque l'enrichissement obligatoire du lait en vitamine D n'est pas une pratique universelle. Une intervention de 18 mois consistant en la consommation quotidienne de lait (568ml) chez un groupe de jeunes adolescentes britanniques (12,2 ans d'âge moyen) consommant peu de lait au départ (environ 150ml), a entraîné des gains significativement plus élevés de DMO et de CMO du corps entier comparativement au groupe contrôle formé d'adolescentes qui maintenait leur consommation habituelle (106). Dans cette étude, il n'est pas précisé si le lait est enrichi en vitamine D, quoique cela soit peu probable considérant que l'enrichissement n'est pas obligatoire au Royaume-Uni. Dans une étude cas-témoins dont l'échantillon était composé de 91 adolescentes néo-zélandaises âgées de 15-16 ans, le gain de la DMO à la colonne vertébrale et au col du fémur était significativement plus élevé chez les cas suite à une intervention de 2 ans consistant en la prise de produits laitiers enrichis en calcium qui leur permettaient d'atteindre un apport total quotidien d'au moins 1000 mg de calcium (107). Cette intervention a permis d'accroître de manière significative leurs apports en calcium qui sont passés de 744 mg à 1155 mg par jour. Les mêmes résultats ont été observés auprès de la population adulte où la consommation quotidienne de 3 portions de produits laitiers pendant 30 mois a amélioré la DMO (bras, colonne vertébrale, corps entier) de femmes post-ménopausées grecques âgées en moyenne de 59 ans, et ce, par rapport au groupe contrôle (108). Durant cette période, la DMO des vertèbres L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> a augmenté alors que celle du groupe contrôle a diminué, toutefois la différence de la DMO lombaire entre les deux groupes était non-significative bien qu'une tendance ait été observée. Au suivi, les apports moyens en calcium et en vitamine D étaient

respectivement de 1183 mg et 752 UI par jour chez les cas, comparativement à 671 mg et 48 UI chez les témoins. Enfin, il semble que la densité osseuse à l'âge adulte reflète la consommation de produits laitiers durant l'enfance : la DMO et le CMO de la hanche se sont révélés supérieurs chez des femmes américaines caucasiennes pré et post-ménopausées (20-49 ans) qui consommaient au minimum 1 portion de lait chaque jour durant leur enfance et/ou adolescence comparativement aux femmes qui consommaient moins d'une portion par semaine (109).

Il est postulé que la consommation de lait chez l'enfant serait un élément protecteur contre les fractures récurrentes (110). En comparant un groupe d'enfants qui ont eu une seule fracture à un groupe qui en a eu plusieurs, une association significative a été observée entre une faible consommation de lait et la survenue de fractures récurrentes. Chez les femmes de plus de 50 ans, la consommation de lait durant l'enfance est aussi reliée au risque de fractures, où un risque 2 fois plus grand est observé chez celles ayant eu un faible apport (109). À l'inverse, une étude récente n'a démontré aucune association significative entre la consommation de produits laitiers durant l'adolescence et la prévention des fractures de la hanche chez la femme adulte post-ménopausée (111). Qui plus est, il a même été observé une augmentation du risque de ce type de fracture avec la consommation de lait grandissante chez les hommes. Il est expliqué que la taille, influencée notamment par la consommation de lait durant l'enfance et l'adolescence, est un déterminant du risque de fracture de la hanche. Il a d'ailleurs été observé une augmentation de 5% du risque de fractures pour chaque cm de taille chez les sujets à l'étude (111). En contrôlant les analyses pour la taille des hommes, l'association entre le risque de fracture la hanche et la consommation de lait s'en trouvait atténuée.

Bien que les observations divergent d'une étude à l'autre, il demeure relativement consensuel que le calcium et la vitamine D, dont les produits laitiers contribuent favorablement aux apports, sont grandement impliqués dans la santé squelettique et que de faibles apports en ces nutriments sont reliés à une plus petite densité osseuse durant l'enfance et la vie adulte ainsi qu'à un risque plus élevé de fractures.

## 4. Les allergies alimentaires

### 4.1. Définition et nomenclature

Par définition, une allergie alimentaire est «une réaction néfaste à la santé, induite par le système immunitaire et qui survient à chaque exposition à un aliment spécifique» (13). À l'instar de l'allergie alimentaire, l'intolérance n'implique pas le système immunitaire et ne représente pas nécessairement un risque à la vie. Les mécanismes à l'origine des intolérances alimentaires sont plutôt d'ordre métabolique, toxique et pharmacologique ou encore peuvent être de nature inconnue (figure 5).

Figure 5 : Nomenclature des réactions adverses aux aliments

<b>Réactions adverses aux aliments</b>	<b>Médiation immunitaire (Allergies alimentaires)</b>	Médiation des anticorps Immunoglobuline E: IgE médiée (syndrome allergie orale, urticaire)
		Non IgE médiée (Maladie de coeliaque)
		Mixte: IgE médiée et non IgE médiée (dermatite atopique, eczéma)
		Médiation cellulaire (dermatite allergique de contact)
	<b>Médiation non- immunitaire (Intolérances alimentaires)</b>	Métabolique (intolérance au lactose)
		Pharmacologique
		Toxique
		Autres
		(Intolérance aux sulfites)

adaptée de (13, 112)

Il y a allergie alimentaire IgE-médiée lorsque les anticorps IgE spécifiques à l'allergène sont détectés et qu'il y a présence de symptômes cliniques (13). Les autres conditions médicales connues, souvent associées aux allergies alimentaires et dont le mécanisme à l'origine peut être médié par les IgE sont, sont l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique (112).

## 4.2. Les allergènes

L'allergène est l'aliment spécifique qui déclenche une réaction immunologique à chaque ingestion (13). Plus précisément, l'allergène est une fraction protéique (peptide) de l'aliment. Les caractéristiques qui renforcent l'allergénicité d'une protéine sont sa résistance à la cuisson, même à haute température, tout comme au pH acide et aux enzymes de la digestion. Devant cette ténacité à se dénaturer, la protéine de l'aliment génère une réaction indépendamment du fait qu'elle soit sous sa forme crue, cuite ou transformée. Dans le cas du syndrome d'allergie orale impliquant souvent des fruits et légumes, l'aliment peut cependant être toléré après la cuisson, car sa structure allergénique (épitope) est détruite par la chaleur.

Il y a plus d'une centaine d'aliments considérés comme des allergènes impliqués dans des réactions immunologiques (13). Selon Santé Canada, les plus courants, au nombre de 10, sont les arachides, le blé, les fruits de mer (incluant poissons, crustacés et mollusques), **le lait**, la moutarde, les noix, les œufs, le sésame, le soya et les sulfites (113).

## 4.3. La prévalence

Les allergies alimentaires sont une condition médicale bien connue et courante. Au Québec, il est estimé que plus de 40 000 enfants fréquentant les écoles primaires souffrent d'allergies alimentaires (114). Cette statistique serait plus élevée si elle incluait les enfants d'âge préscolaire, les adolescents et les adultes. Selon Santé Canada, les allergies alimentaires touchent 3 à 4% des adultes, 5% à 6 % des jeunes enfants (115). Ces pourcentages sont légèrement inférieurs à ceux obtenus dans une étude canadienne (tableau VI) réalisée sur un échantillon de près de 10 000 individus où 7,14% des enfants et 8,34% des adultes ont auto-rapporté une allergie alimentaire (116).

Tableau VI : Prévalence au Canada des allergies alimentaires auto-rapportées

	<b>Prévalence des allergies alimentaires (%)</b>		
	<b>Enfants</b>	<b>Adultes</b>	<b>Cohorte complète</b>
<b>Arachides</b>	1,77	0,78	1,00
<b>Noix</b>	1,73	1,07	1,22
<b>Poisson</b>	0,18	0,60	0,51
<b>Fruits de mer</b>	0,55	1,91	1,60
<b>Sésame</b>	0,23	0,07	0,10
<b>Lait</b>	2,23	1,89	1,97
<b>Œuf</b>	1,23	0,67	0,80
<b>Blé</b>	0,45	0,86	0,77
<b>Soya</b>	0,32	0,16	0,20
<b>Fruits</b>	1,14	1,61	1,50
<b>Légumes</b>	0,45	1,29	1,10
<b>Autres</b>	1,32	1,67	1,59
<b>Tous les aliments</b>	7,14	8,34	8,07

Adapté de (116)

Considérant que les données récoltées dans cette étude ont été auto-rapportées, la prévalence réelle est probablement surestimée. Les auteurs ont précisé que le questionnaire utilisé dans l'étude n'a pas permis d'identifier si la réaction rapportée était de type IgE-médiée. Une intolérance a donc pu être confondue avec une allergie. Plusieurs autres études se sont penchées sur la prévalence des allergies alimentaires et une hétérogénéité marquée est observée au niveau des résultats, en raison de la différence des cohortes et de la méthodologie utilisée par les différentes études (117). Il est d'ailleurs noté que les prévalences d'allergies, lorsqu'elles sont auto-rapportées, se révèlent souvent supérieures aux prévalences réelles lorsque celles-ci sont confirmées par des tests diagnostiques.

Le tableau VII présente la prévalence de certaines allergies, selon une étude menée auprès d'enfants australiens âgés d'un an et qui s'est basée sur des tests diagnostiques, soit le test cutané et le test de provocation orale (118). Pour le lait de vache seulement, l'allergie a été confirmée selon qu'un questionnaire validant la présence de réactions allergiques de type IgE-médiée.

Tableau VII : Prévalence des allergies alimentaires chez des enfants selon des tests diagnostiques

<b>Prévalence (%)</b>			
	<b>Auto-rapporté</b>	<b>Test cutané*</b>	<b>Test provocation orale*</b>
<b>Allergènes</b>			
<b>Lait</b>	2,77	ND	ND
<b>Œuf</b>	ND	11,7	9,0
<b>Arachides</b>	ND	6,4	2,9
<b>Sésame</b>	ND	1,6	0,7
<b>Fruits de mer</b>	ND	0,4	ND

Adapté de (118)

\* Test cutané : scarification légère la peau, au travers d'une goutte d'extrait de l'allergène. Une réponse positive est démontrée par une papule  $\geq 3$ mm. Test de provocation orale : consommation graduelle, sous observation, de quantités croissantes d'un aliment allergène. L'absence de réaction allergique signifie l'absence d'une allergie à l'allergène testé.

De plus, il semble qu'une hausse de la prévalence soit observée. Aux États-Unis, chez les enfants de 17 ans et moins, la prévalence des allergies alimentaires auto-rapportées a augmenté de 1,7% entre 1997-1999 et 2009-2011 (119). À Montréal, chez des enfants d'âge moyen de 7 ans, la prévalence de l'allergie aux arachides entre 2000-2002 et 2005-2007 a augmenté de 1,50% à 1,63% (120). La hausse du nombre d'enfants souffrant d'allergies alimentaires peut s'expliquer par l'augmentation des facteurs de risque impliqués dans le développement des allergies (121). Il peut aussi être spéculé que la persistance nouvelle de certaines allergies, dont celle au lait, contribue à la hausse de la prévalence. Les causes sont donc multifactorielles, mais l'hypothèse actuelle qui retient le plus l'attention est le phénomène épigénétique (122). En effet, des phénomènes épigénétiques seraient impliqués, entre autres, dans la différenciation des cellules T. Il serait aussi question, suite à une interaction entre les gènes et l'environnement, d'une méthylation au niveau de certaines composantes du génome, qui lui, se transmettrait du parent à l'enfant au travers des générations. Ainsi, une modification épigénétique entraîne des changements de différents mécanismes dont ceux impliqués dans le système immunitaire, ce qui se transmet à chaque génération, ce pourquoi il est question d'une relation entre ce phénomène, le développement des allergies alimentaires et la hausse de la prévalence.



## 4.4. Étiologie

L'étiologie des allergies alimentaires demeure complexe. Il y aurait, entre autres, une interaction entre les gènes, l'environnement et plusieurs facteurs de risque impliqués (112). L'histoire familiale d'allergie joue un rôle prépondérant dans le risque de développer des allergies alimentaires chez l'enfant. En effet, le risque est 1,8 fois plus grand lorsque 2 membres et plus de la famille connaissent une histoire d'atopie (eczéma, asthme, rhinite allergique, allergie alimentaire) en comparaison à un seul membre (123). De plus, l'enfant est deux fois plus à risque lorsqu'un frère ou une sœur souffre aussi une histoire d'allergie, et ce, même si aucun des parents n'a d'antécédents. D'autres études valident également l'histoire familiale d'allergie comme un facteur de risque dans le développement des allergies alimentaires (124, 125).

Une revue systématique et une méta-analyse récente de l'épidémiologie des allergies alimentaires en Europe démontre une certaine variabilité d'une étude à l'autre quant aux facteurs de risque impliqués dans le développement des allergies alimentaires (126). L'histoire familiale d'atopie semble être un facteur particulièrement important. D'autres déterminants sont énumérés : l'âge, le sexe masculin et le pays de résidence. De plus, comme le risque de développer des allergies alimentaires est augmenté chez les Asiatiques (ayant immigré en occident) et les enfants de race noire, l'ethnie est aussi présentée comme un facteur de risque (112). La génétique s'ajoute à ces déterminants, où des gènes spécifiques seraient impliqués, dont entre autres, STAT6, IL10, IL13 et CD14 (127). Des facteurs nutritionnels sont aussi proposés, tel qu'une insuffisance en vitamine D, des apports sous-optimaux en oméga-3 et en antioxydants, l'usage excessif d'antiacides et l'introduction retardée des allergènes chez l'enfant. Enfin, l'accentuation de l'hygiène et l'état inflammatoire caractéristique de l'obésité seraient des facteurs de risque supplémentaires (112). Certains des facteurs énumérés peuvent être modifiables, ce qui soulève la possibilité d'une prévention, dans une certaine mesure, des allergies alimentaires.

## 5. Allergie au lait de vache

### 5.1. Prévalence

Parmi toutes les allergies alimentaires, l'allergie au lait de vache (ALV) est l'une des plus fréquentes au Canada : 2% des jeunes enfants en sont affectés soit davantage que le 1 à 1,8% des enfants qui présentent une allergie aux arachides (116, 128). En raison des différences des populations et des critères diagnostiques utilisés, la prévalence de l'ALV varie d'une étude à l'autre. Selon une méta-analyse regroupant 51 études, la prévalence de l'ALV est de 1,2 à 17% lorsque l'allergie est auto-rapportée et de 0 à 3 % lorsqu'un test de provocation orale est utilisé comme outil diagnostique. (117). Lorsqu'il y a détection des IgE spécifiques, combinée avec des symptômes cliniques, la prévalence serait inférieure à 2%.

### 5.2. Les allergènes

Le lait de vache est constitué à 80% de caséine et à 20% de lactosérum (tableau VIII) et chaque litre contient 30 à 35 g de protéines (129, 130). Plus de 25 protéines différentes y sont retrouvées, mais les principales protéines allergènes sont: la caséine, l' $\alpha$ -lactalbumine, la  $\beta$ -lactoglobuline, la lactoferrine, l'immunoglobuline et l'albumine de sérum bovin (129).

Tableau VIII : Protéines allergènes du lait

	Allergènes	Nombre d'allergie à l'allergène répertorié (%)
Lactosérum (20%)	$\alpha$ -lactalbumine	0-67
	$\beta$ -lactoglobuline	13-62
	albumine de sérum bovin	0-76
	lactoferrine	0-35
	immunoglobuline	12-36
Caséine (80%)	$\alpha$ 1-caséine	65-100
	$\alpha$ 2-caséine	ND
	$\beta$ -caséine	35-44
	$\kappa$ -caséine	35-41
	$\gamma$ -caséine	ND

Adapté de (129, 130)

La caséine, principalement la fraction  $\alpha$ 1-caséine, serait l'une des protéines les plus allergènes, avec l' $\alpha$ -lactalbumine et la  $\beta$ -lactoglobuline (129) et possiblement la lactoferrine (130).

### **5.3. Pathogénèse**

Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'ALV se distinguent selon s'il s'agit d'une allergie à modulation immunitaire avec implication des IgE ou non.

#### **5.3.1. Allergie au lait de vache IgE-médiée**

L'ALV IgE-médiée se développe en 2 phases : la phase de sensibilisation et la phase effectrice (131). La phase de sensibilisation survient lors d'une première exposition à l'allergène. Le système immunitaire, plus spécifiquement les lymphocytes B, sécrète de manière inattendue des anticorps IgE contre l'antigène qu'est la protéine du lait. Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T. Ensuite, les lymphocytes T entreront en contact avec les lymphocytes B, et selon les signaux reçus, ces derniers produiront des anticorps IgE contre la protéine allergène.

La phase effectrice débute lors du deuxième contact avec l'allergène. Les IgE, fixées à la surface des mastocytes et des basophiles, se lient aux épitopes (la partie spécifique de l'antigène qui est reconnue par l'anticorps) de la protéine allergène du lait. En conséquence, un signal est induit, ce qui génère une dégranulation cellulaire, relâchant, entre autres, l'histamine, le principal médiateur inflammatoire qui entraîne la réaction allergique.

Plusieurs hypothèses ont été émises afin de déterminer quand survient la phase de sensibilisation. Il est proposé qu'elle pourrait avoir lieu avant la naissance, suite à l'exposition à de petites quantités de l'allergène in utéro, puisque le fœtus serait déjà capable de produire des IgE (129). L'enfant pourrait aussi être sensibilisé via le lait maternel, la peau, l'inhalation ou lors des premières ingestions de lait de vache (129).

L'ALV IgE-médiée est caractérisée par l'apparition rapide des symptômes, allant jusqu'à 2 heures suivant l'exposition à l'allergène (129, 131, 132). Près de 60% des réactions allergiques au lait de vache sont de type IgE-médiée (129). Différents organes peuvent être

impliqués lors d'une réaction allergique (tableau IX), mais les réactions impliquant la peau sont les plus communes alors que les manifestations cardiorespiratoires le sont moins (132). Toutefois, après les arachides et les noix, le lait de vache fait partie des aliments induisant les réactions allergiques les plus sévères et contribuerait à entre 10 à 19% des chocs anaphylactiques (133). L'anaphylaxie est une réaction d'origine immunitaire, sérieuse et rapide qui peut même être fatale (13). Les manifestations respiratoires sont des indicateurs d'une réaction anaphylactique.

Tableau IX : Manifestations cliniques d'une réaction immédiate au lait de vache chez les enfants

<b>Système impliqué</b>	<b>Symptômes cliniques</b>			
<b>Peau</b>	Prurit	Urticaire	Angio-œdème	Eczéma atopique
<b>Système gastro-intestinal</b>	Diarrhée	Rectorragie	Vomissement	Douleur abdominale
<b>Système respiratoire</b>	Rhinite Stridor	Congestion nasale Difficulté à respirer	Toux	Respiration sifflante
<b>Système cardiovasculaire</b>	Hypotonie	Hypotension/choc	Prostration	
<b>Autres</b>	Irritabilité	Retard de croissance		

Adapté de (132)

### **5.3.2. Allergie au lait de vache non IgE-médiée**

L'ALV non IgE-médiée semble plus courante chez l'adulte que chez l'enfant. Chez l'enfant, la prévalence est estimée à 0,5% (129). Les mécanismes à l'origine de ce type d'allergie ne sont pas encore aussi bien élucidés que pour l'ALV IgE-médiée. Les théories actuelles suggèrent une modification de la fonction des muscles lisses et de la motilité intestinale, induite par les lymphocytes Th1, les mastocytes et les neurones (131). Par ailleurs, les manifestations cliniques sont principalement gastro-intestinales (129, 132). Le diagnostic de l'ALV non IgE-médiée est complexe, car le test cutané et le dosage sanguin des IgE sanguins sont négatifs et l'apparition des symptômes est retardée, de 2 heures et plus après l'ingestion de lait de vache. Le diagnostic se fait par provocation alimentaire ou par diète

d'élimination suivi de la réintroduction et d'une ré-élimination afin d'identifier le ou les aliments en cause.

## **5.4. Diagnostic**

Le diagnostic d'une allergie alimentaire IgE-médiée ne se limite pas qu'à un seul test, mais repose plutôt sur un ensemble de données cliniques. En effet, dans le processus de diagnostic, il importe de prendre en considération l'histoire médicale, l'examen physique, la diète d'élimination, le test cutané, le dosage des IgE spécifiques et le test de provocation orale (13, 132, 134). Tout autre examen, tel que le dosage de l'histamine libérée des basophiles n'est pas recommandé puisque ce sont des examens non standardisés dont la valeur diagnostique n'a pas été démontrée (13). Par ailleurs, le test intradermique n'est pas recommandé, car les réactions peuvent être très sévères et des cas de décès ont déjà été rapportés.

### **5.4.1. Histoire médicale et examen physique**

L'histoire médicale englobe des questions spécifiques aux symptômes ressentis et aux aliments associés, autant qu'au temps d'apparition des symptômes après l'exposition à l'aliment et à la quantité consommée (13). Elle permet également d'identifier s'il y a d'autres conditions médicales, souvent associées aux allergies alimentaires, tel l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique. Aussi, considérant l'histoire familiale d'atopie comme facteur de risque dans le développement des allergies alimentaires, il est pertinent d'en tenir compte dans l'histoire médicale. L'examen physique permet d'observer les signes cliniques associés à d'autres conditions atopiques.

L'histoire médicale et l'examen physique seuls ne sont pas des outils diagnostiques de l'allergie alimentaire. Ils permettent d'évaluer la probabilité qu'il y ait une allergie alimentaire et justifient la nécessité de mener d'autres tests plus poussés. Il est d'autant plus important de valider les informations recueillies puisque 50 à 90% des allergies auto-rapportées ne sont pas de vraies allergies alimentaires (13).

### **5.4.2. Diète d'élimination**

La diète d'élimination est pertinente comme outil diagnostique pour l'identification de l'aliment en cause de l'allergie alimentaire, et particulièrement pour les types non IgE-médiée ou mixte (13). La diète d'élimination est utilisée de pair avec l'histoire médicale.

### **5.4.3. Test cutané**

Le test cutané est le moyen le plus couramment utilisé pour l'évaluation des allergies alimentaires IgE-médiée parce qu'il est rapide (les résultats apparaissant en 10 minutes), peu dispendieux, facile à pratiquer et généralement bien toléré par les enfants (13, 132).

La procédure du test cutané est de scarifier légèrement la peau, à travers une goutte d'extrait de l'allergène. Une réponse positive, démontrée par une papule, correspond à l'effet sur la peau de l'histamine libérée par les mastocytes qui avaient à leur surface des IgE spécifiques à l'aliment testé (13). Un test cutané positif est objectivé par le diamètre de la papule supérieur à 3 mm par rapport au contrôle négatif (13, 132). Cependant, une papule  $\geq 6$  mm chez les enfants de 2 ans et moins ou  $\geq 8$  mm chez les enfants de plus de 2 ans démontrerait une spécificité près de 100% (132). Dans certains cas, les résultats peuvent être positifs sans qu'il y ait de symptômes cliniques typiques. De plus, comme la méthode démontre une faible spécificité, en raison de la variabilité intrinsèque de la peau qui induit un risque de faux négatif ou de faux positif, le test cutané ne peut être utilisé seul pour diagnostiquer une allergie alimentaire (13).

### **5.4.4. Dosage des IgE spécifiques**

Pour identifier les allergènes soupçonnés selon l'histoire médicale et le test cutané, il est recommandé de doser les IgE spécifiques dans le sang (13). Il a d'ailleurs été démontré une association positive entre le taux d'IgE et la probabilité d'une réaction allergique à l'aliment (13, 132). Dans le cas de l'ALV, l' $\alpha$ -lactalbumine, le  $\beta$ -lactoglobuline et la caséine sont particulièrement dosés. Un taux d'IgE  $> 0,35$  kU/L est utilisé comme valeur diagnostique, mais des taux supérieurs ont été proposés pour une meilleure spécificité. La valeur de référence pour déterminer des risques de plus de 95% de réactions allergiques au lait est  $\geq 32$

kU/L (135). Les résultats d'IgE doivent être interprétés avec l'histoire médicale et le test cutané.

#### **5.4.5. Test de provocation orale**

Il est reconnu dans la littérature que le *gold standard*, l'outil diagnostique le plus spécifique, est le test de provocation orale, à double insu avec placebo (13, 132). Le double insu minimise les risques de biais de la part des intervenants et des patients. En contrepartie, le patient est exposé à un risque potentiel de réaction sévère et le test est dispendieux en plus de demander des ressources importantes et une supervision serrée. Le test de provocation orale peut également se produire dans un contexte à simple insu ou ouvert. *L'American Academy of Allergy* et *l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology* ont développé en 2012 un consensus sur la standardisation du test de provocation orale, qui traite autant de la procédure que de l'interprétation des résultats (136).

Le test de provocation orale se déroule en milieu hospitalier, sous la supervision d'une équipe médicale. Après l'élimination des aliments suspectés pendant 2 à 8 semaines, le patient reçoit graduellement des quantités croissantes de l'aliment et demeure en observation. La consommation d'une portion normale de l'aliment sans signe clinique d'allergie est visée pour s'assurer de la disparition de l'allergie. Si le test de provocation orale est utilisé pour faire un diagnostic, c'est la plus petite dose qui déclenche une réaction objective qui est visée. Dans le cadre d'un test de provocation orale au lait de vache, le lait sera consommé soit sous une forme cuite (lait en poudre) ou non-cuite.

### **5.5. Histoire naturelle**

L'histoire naturelle de l'ALV a été décrite par plusieurs études. Il est généralement reconnu que l'allergie au lait se résout habituellement durant l'enfance et que les allergies aux arachides, noix, poissons et fruits de mer tendent à persister davantage (112).

En 1990, Høst et Halken ont investigué l'histoire naturelle de l'ALV IgE-médiée et non IgE-médiée (137). Sur une cohorte de 1749 nouveau-nés au Danemark, 117 enfants ont démontré durant la première année de vie une possible allergie, 39 enfants ont été diagnostiqués avec l'ALV et aucun ne l'a développée après 1 an. Chez les enfants

diagnostiqués, les résultats de résolution de l'ALV ont été de 56% à 1 an, 67% à 1 ½ ans, 77% à 2 ans et 87% à 3 ans. Les auteurs ont poursuivi le suivi de ces enfants dans le cadre d'une autre étude publiée en 2002 (138). Le taux de résolution tendait à augmenter en fonction de l'âge, où la tolérance était atteinte chez 92% des sujets à 5 ans, 92% à 10 ans et enfin 97% à 15 ans.

Publiée en 2004, l'étude de Cantani et Micera relate l'histoire naturelle de l'ALV en Italie, chez une cohorte de 115 enfants suivis pendant 8 ans (139). La résolution de l'ALV a été observée à un âge médian de 7 ans et 11 mois. Ils ont constaté que la résolution de l'ALV survenait à un âge plus avancé que pour l'allergie aux œufs et au blé, bien que la différence fût faible. Un an après la fin du suivi, 49 sujets (43%) présentaient encore des symptômes d'allergies alimentaires dont plus de la moitié (61%) avaient une ALV.

En 2007, Levy *et al.* ont étudié l'histoire naturelle de l'ALV en Israël (140). Un total de 115 sujets, dont 43 avaient une ALV transitoire et 62 avaient une ALV persistante, représentait la population à l'étude. Les sujets avaient entre 3 et 16,5 ans et après un suivi moyen de 5 ans, aucun des participants avec l'ALV persistante n'avait résolu leur allergie. Au total, après 9 ans de suivi, seulement 41% des patients avaient atteint la tolérance.

Skripak *et al.* (2007) ont effectué une revue rétrospective aux États-Unis de 807 patients ALV IgE-médiée afin d'investiguer l'histoire naturelle (141). Ils ont défini 3 critères pour l'atteinte de la tolérance, où le critère le plus sévère était la réussite du test de provocation orale. Selon ce critère, les résultats démontrent que 5% des patients toléraient le lait à 4 ans, 21% à 8 ans, 37% à 12 ans et 55% à 16 ans. Seulement un peu plus de la moitié de la cohorte ont résolu leur ALV à l'âge de 16 ans, alors qu'en 1990, l'ALV se résolvait chez 87% des sujets à 3 ans. Les auteurs ont jugé cependant que le critère le plus juste était le test de provocation orale négatif ou un taux d'IgE < 3kU/L et aucune réaction allergique dans la dernière année. Ils ont alors observé un taux de perte de l'ALV comme suit : 19% à 4 ans, 42% à 8 ans, 64% à 12 ans et 79% à 16 ans. Il n'en demeure pas moins que 21% des sujets n'avaient pas résolu leur ALV à l'adolescence.

Alors que les études plus récentes démontrent une tendance de l'ALV à persister, une étude datant de 2013 a rapporté des résultats quelque peu différents. Cette étude menée en Pologne a conclu que 72,9% des 291 participants avait atteint la tolérance au lait de vache à un âge moyen de 5 ans (142). De plus, en divisant la cohorte en sous-groupes, soit en fonction de



l'âge, la tolérance avait été atteinte chez 80% des enfants < 3 ans, 72,4% des enfants âgés de 3 à 6 ans et chez 67,6% des enfants > 6 ans.

L'histoire naturelle de l'ALV diffère en fonction des études, possiblement secondaire à la méthodologie, au type d'allergie (IgE-médiée vs non IgE-médiée) ou à la population étudiée (Européenne vs. Israélienne vs. Américaine). Néanmoins, les études démontrent (tableau X) une augmentation de l'âge de résolution de l'ALV et une persistance de l'ALV, où certains enfants n'atteindront jamais une tolérance.

Tableau X : Âge de résolution de l'allergie au lait de vache

Auteurs, année	Pays	Résolution de l'ALV
<b>Høst et Halken, 1990</b>	Danemark	87% à 3 ans [34/39]
<b>Høst et Halken, 2002</b>	Danemark	97% à 15 ans [38/39]
<b>Cantani et Micera, 2004</b>	Italie	7 ans et 11 mois [âge médian]
<b>Skripak et al., 2007</b>	États-Unis	19% à 4 ans; 42% à 8 ans; 64% à 12 ans; 79% à 16 ans
<b>Kaczmariski et al., 2013</b>	Pologne	72,9% à 5 ans [212/291]

### 5.5.1. Facteurs pronostiques de la persistance de l'ALV

L'un des facteurs pronostiques les plus étudiés est la présence ou non d'IgE spécifiques au lait. L'ALV IgE-médiée tend à persister davantage que l'ALV non IgE-médiée. Dans l'étude de Høst et Halken (1990), il a été observé que 100% des enfants ALV non IgE-médiée ont résolu leur allergie à 3 ans comparativement à 76% des enfants ALV IgE-médiée (137). Plusieurs autres études confirment l'association entre la présence d'IgE spécifiques au lait et la persistance de l'allergie, (142-145) dont l'étude de Skripak *et al.* (2007) (141). Le pronostic de la tolérance alimentaire est significativement meilleur chez les enfants dont la concentration d'IgE spécifiques est plus petite (< 5 kU/L) dans les 2 premières années de vie. Par ailleurs, il a été observé, chez des participants âgés de 10 ans, que seuls 5% détenant des IgE  $\geq$  50 kU/L avaient perdu leur allergie alors 87% des enfants ayant des IgE < 2 kU/L avaient atteint la tolérance. Enfin, une étude a même identifié des taux élevés de  $\beta$ -lactoglobuline spécifiquement comme indice de la persistance de l'ALV (142). Mis à part le dosage des IgE spécifiques, le test cutané positif, plus précisément un grand diamètre de la papule, est aussi indicateur de la persistance de l'ALV (139, 142, 145).

La présence d'atopie tels que l'asthme (140-142, 145), la rhinite allergique (141), la dermite atopique (139) et l'eczéma (145) ont été associés à l'ALV non résolue. Plusieurs autres variables ont aussi été étudiées afin d'identifier des facteurs pronostiques de la persistance de l'ALV, mais il y a quelques contradictions d'une étude à l'autre. Il n'y aurait aucun lien positif entre la persistance de l'ALV et le sexe, la durée d'allaitement, le temps d'introduction d'autres allergènes (œufs, blé), les IgE totaux (142), la présence d'autres allergies alimentaires et l'eczéma (141). À l'inverse, d'autres études ont observé une association positive entre une ALV persistante et l'histoire familiale d'atopie, le sexe masculin, l'introduction d'une formule de lait de vache avant les 3 premiers mois de vie (139), l'apparition immédiate des symptômes, la présence d'autres allergies alimentaires (145), une sensibilité au soya (142) et même certains gènes (STAT6) (143).

L'augmentation de la persistance de l'ALV fait partie du phénomène global des allergies alimentaires, où il est aussi constaté une augmentation de leur prévalence. Une hypothèse est que les facteurs impliqués dans l'augmentation du nombre d'enfants qui développent des allergies alimentaires participent également à la persistance de l'ALV (141). Soulignons, entre autres, que les maladies atopiques, comme l'asthme et l'eczéma, ont été identifiés comme facteurs de risque dans le développement des allergies alimentaires et dans le phénomène de persistance de l'ALV. Une augmentation de la prévalence de l'eczéma a d'ailleurs été notée entre 1997 et 2011 aux États-Unis, chez les enfants de 17 ans et moins où elle est passée de 7,4% à 12,5% (119).

## **5.6. Gestion et traitement**

### **5.6.1. Alimentation d'éviction**

La première recommandation suite au diagnostic de l'ALV est la diète d'exclusion (13, 112, 129, 132). Il faut exclure de l'alimentation le lait et tous ses dérivés. Le tableau XI regroupe une liste non exhaustive de produits contenant du lait de vache.

Tableau XI : Produits communs contenant du lait de vache

Ghee	Babeurre	Poudre de petit lait	Substances laitières modifiées
Crème	Crème glacée	Lactosérum	Caséinate de sodium ou de calcium
Kéfir	Yogourt	Huile de beurre	Lait sans lactose ou lait écrémé
Crème sûre	fromage	Koumis	Beurre ou arôme de beurre

Adapté de (132, 146, 147)

Le lait de vache peut également se retrouver dans des produits non alimentaires, comme les cosmétiques et produits de beauté, les produits pharmaceutiques et la nourriture pour animaux (146, 147). Il est primordial de lire les ingrédients et de savoir détecter les sources de lait de vache. Il est à noter que les ingrédients suivants ne contiennent pas de lait de vache et sont permis dans l'alimentation d'une personne allergique au lait (146, 147): stéaroyl-2-lactylate, stéaroyl-lactyllactate, acide lactique, lactate, beurre de cacao, crème de tartre, glucono-delta-lactone, lactate de calcium et oléorésine.

Tous les produits indiquant «peut contenir du lait» ou «fabriqué dans des installations manipulant du lait» ne sont pas recommandés. Selon une étude évaluant la contamination des produits industrialisés, 10,2% des produits indiquant «peut contenir du lait» en contenait vraiment et 3% des produits ne déclarant contenir aucun lait étaient contaminés (148). Les aliments contaminés contenaient entre 0,13 et 7,3 mg de lait par portion. Les contaminations étaient plus fréquentes dans les petites compagnies que dans les grandes.

## 5.6.2. Enseignement

Les parents et les enfants doivent être renseignés, autant sur les ingrédients que sur les mesures à prendre pour éviter la contamination croisée (13, 112, 132). Il faut porter une attention particulière à la gestion des réactions allergiques. L'enseignement devrait aussi porter sur les voyages, les repas au restaurant et sur les lois et règlements des manufacturiers. De plus, l'entourage de l'enfant, comme les grands-parents, les frères et sœurs, la gardienne ou la garderie devraient recevoir les mêmes conseils afin de minimiser les risques de réactions accidentelles (132).

Une étude prospective observationnelle a tenté d'objectiver les réactions allergiques chez les enfants d'âge préscolaire (149). Bien que la population à l'étude fût âgée entre 3 et 15

mois, les résultats sont tout de même intéressants. Chez près de 75% des participants (367/512), il y a eu 1171 réactions allergiques, dont 42% étaient secondaires à l'ALV. Les causes des réactions allergiques étaient majoritairement accidentelles, par exemple, suite à une contamination croisée ou à une erreur de lecture d'étiquette. En plus, 37% des réactions sont survenus lorsque d'autres personnes que les parents ont donné l'aliment. Ces résultats démontrent donc l'importance et la pertinence de l'éducation des parents, de l'enfant et surtout de l'entourage proche.

### **5.6.3. Suivi nutritionnel**

Les *British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines* pour l'ALV, souligne qu'il est «préférable que tous les enfants diagnostiqués avec l'ALV soient évalués, au minimum une fois, par un nutritionniste» (132). Une telle recommandation ne semble pas avoir été émise par la *Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique*. Le lait de vache étant une source de calories (énergie), protéines, calcium, phosphore, riboflavine, thiamine, vitamine B12, vitamine A, et vitamine D, les enfants qui souffrent d'ALV sont exposés à un risque accru de carence en nutriments. Le suivi nutritionnel, également appuyé par les *US Guidelines* (13), est donc d'une grande importance, afin d'assurer que les besoins nutritionnels soient comblés et que la croissance soit optimale. La courbe de croissance de l'OMS est l'outil d'évaluation et de suivi de la croissance en pédiatrie (2). Elle permet de comparer le poids et la taille selon l'âge et le sexe à des valeurs de référence issues d'une population en santé.

Le rôle du nutritionniste demeure également pertinent afin d'éduquer les parents sur la diète d'exclusion. À titre d'exemple, chez les nourrissons non allaités, il est primordial de choisir une formule de lait adapté à l'allergie et favorable aux besoins nutritionnels et à la croissance. Chez les enfants plus âgés, les substituts de lait assurent une diversification alimentaire, et il est important de choisir des produits enrichis en calcium et vitamine D parmi la grande variété offerte sur le marché.

#### **5.6.4. L'immunothérapie**

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace et prouvé pour la résolution définitive de l'ALV. La diète d'exclusion demeure la clé de la gestion des allergies alimentaires. Depuis quelques années, il est question d'immunothérapie ou de désensibilisation alimentaire comme un traitement potentiellement prometteur des allergies alimentaires. La désensibilisation se rapporte à la «capacité d'ingérer des quantités croissantes de protéines alimentaires qui normalement induisent une réaction» (150). Le principe derrière la désensibilisation orale est de maintenir régulièrement la consommation d'une quantité de protéines du lait. Cette technique ne vise pas à enrayer l'allergie alimentaire, mais à atteindre la tolérance alimentaire.

La désensibilisation orale est de plus en plus étudiée afin de déterminer s'il s'agit d'un traitement efficace et sécuritaire pour les allergies alimentaires. Chez des sujets anaphylactiques, 80% (35/44) ont atteint la tolérance totale au lait de vache et 16% (7/44) une tolérance partielle après 26,4 semaines de désensibilisation orale (151). De plus, un an après l'intervention, le taux d'IgE spécifiques avait considérablement chuté. Cette étude conclut tout de même que la désensibilisation orale est efficace, même pour les participants dont l'ALV est plus sévère. Il semble que cette conclusion soit appuyée par d'autres études (150, 152).

Malgré ces résultats encourageants, les *US Guidelines* ne recommandent pas l'immunothérapie orale comme traitement pour les allergies alimentaires IgE-médiée (13). Bien qu'il s'agisse d'une voie prometteuse pour la gestion des allergies alimentaires qui mènera à une amélioration de la qualité de vie des individus qui en sont atteints, plusieurs questions demeurent sans réponse incluant les effets à long terme d'une telle option. D'autres études sont donc nécessaires.

## **6. Conséquences de l'allergie au lait de vache**

### **6.1. La santé squelettique**

Les enfants ALV sont un groupe à risque d'une santé squelettique altérée considérant qu'ils ont des apports en calcium et vitamine D significativement plus faibles (153). À notre connaissance, plusieurs études se sont concentrées sur la santé osseuse chez les enfants qui

évitent le lait et/ou les produits laitiers, en portant souvent une attention particulière au calcium. Toutefois, très peu d'études ont ciblé spécifiquement les enfants ALV ou ont choisi d'inclure l'évaluation du statut nutritionnel en vitamine D.

### **6.1.1. Conséquences sur la densité osseuse**

Une première étude de Henderson et Hayes a évalué la minéralisation osseuse de 55 enfants et adolescents allergiques au lait de vache (154). Cependant, comme l'allergie franche n'était pas un critère d'inclusion strict, seulement 9% de la cohorte évitait complètement le lait et ses dérivés. Les résultats ont démontré une association entre le score-Z moyen de la DMO et l'apport calcique : le groupe ayant le meilleur apport en calcium démontrait une meilleure densité osseuse au col du fémur et à la colonne vertébrale. Cette association n'a cependant pas été observée avec les apports en vitamine D. Les résultats sont très intéressants bien que cette étude transversale comporte quelques limites : une population à l'étude forte hétérogène dont l'âge varie de 5 à 14,9 ans, laissant sous-entendre des stades de puberté variables. De plus, 27% des participants consommaient couramment le lait et ses produits dérivés.

Black *et al.* ont étudié l'apport en calcium et la santé osseuse chez 50 enfants prépubères âgés de 3 à 10 ans (155). Ces derniers avaient éliminé le lait pour différentes raisons, l'aversion d'origine non-allergique comptant pour 60% des sujets, mais plusieurs consommaient tout de même des produits laitiers ou encore de petites quantités de lait. Leurs apports calciques demeuraient faibles et sous les ANR. Une corrélation a également été observée entre l'apport en calcium et le score-Z de la densité osseuse, pour certains sites de mesure seulement : la DMO du corps entier, la DMO de la hanche et la DMO<sub>v</sub> de 33% du radius. De plus, le score-Z pour la DMO du col du fémur, de la hanche, de la colonne vertébrale L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>, du radius ultra distal et la DMO<sub>v</sub> pour L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> et 33% du radius étaient tous inférieurs par rapport au groupe contrôle constitué d'enfants qui consommaient couramment du lait. Notons que les résultats ont été statistiquement ajustés pour les données anthropométriques, car les participants évitant les produits laitiers avaient une taille significativement plus petite que les enfants contrôle. Les auteurs ont conclu que la densité osseuse était plus petite chez les enfants qui évitaient le lait et qui avaient des apports calciques sous les recommandations. Le suivi de cette même cohorte a été effectué 2 ans plus tard par Rockell *et al.* (156). Sur les 50 enfants ayant été évalués au départ, 46 ont participé au

suivi longitudinal de leur santé osseuse et de leurs apports calciques. Au moment du suivi, seuls 5 enfants s'abstenaient de consommer du lait et plusieurs enfants avaient réintroduit le lait, quoique 65% des enfants avaient des apports < 150ml par jour. Bien que l'apport moyen quotidien en calcium ait augmenté de 180 mg au suivi, celui-ci est demeuré sous les recommandations. Alors que le score-Z de la DMO du 33% radius, un site osseux à prédominance corticale, a positivement évolué, celui de la colonne vertébrale L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>, un site osseux à prédominance trabéculaire, et celui du corps entier, eux, ont diminué. L'évolution a davantage été favorable pour le CMO de la hanche, du corps entier et des vertèbres lombaires L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>. L'absence d'un groupe contrôle, l'absence d'une ALV franche et donc la consommation de lait et produits dérivés bien qu'en petite quantité, ainsi que des stades de puberté variant de 1 à 3 sont des limites importantes de cette étude.

L'étude de Hidvégi *et al.* est l'une de celles qui s'est déroulée spécifiquement auprès d'enfants ALV (22). Les 27 participants âgés en moyenne de 4,3 ans ont tous été préalablement diagnostiqués grâce au test de provocation orale. La majorité des enfants (89%) recevaient une préparation lactée fortement hydrolysée ou à base de soya qui était enrichie en calcium et en vitamine D. Les variables à l'étude ont été recueillies après 11,8 mois, où 20 enfants sur 27, soit près de 75% de l'échantillon, avaient résolu leur allergie. La diète d'éviction pour ces enfants a donc été maintenue pendant presque 1 an. Les résultats démontrent que 37% de la cohorte avaient un score-Z pour la DMO à l'avant-bras < -1,0 DS. Le score-Z moyen de la DMO pour le même site de mesure des enfants ayant résolu leur ALV était de  $-0,63 \pm 1,27$  DS et celui des enfants avec l'ALV persistante était de  $-0,51 \pm 0,91$  DS, sans différence significative entre les deux groupes. Différents paramètres biochimiques ont également été évalués incluant la PTH qui s'est révélée supérieure au sein des groupes ALV résolue et persistante comparativement au groupe contrôle. Il s'agit de l'une des premières études qui porte exclusivement sur la santé osseuse et l'ALV et quelques limites doivent être soulignées. Entre autres, la DMO a été évaluée par absorptiométrie monophotonique à l'avant-bras, site non recommandé pour la population pédiatrique et le score-Z de la DMO n'a pas été comparé au groupe contrôle.

Jensen *et al.* ont mené une étude auprès de 9 enfants âgés de 8 à 17 ans qui maintenaient une diète d'éviction de produits laitiers depuis plus de 4 ans, en raison d'une

ALV (157). Malgré le petit nombre de sujets et l'absence d'un groupe contrôle, ils ont démontré que les scores-Z du CMO et de la DMO du corps entier étaient respectivement de -1,53 DS et -1,65 DS et qu'ils étaient significativement plus faibles que les valeurs de référence pédiatrique auxquelles ils ont comparé leurs données. De plus, l'apport calcique moyen équivalait à 217 mg par jour, soit seulement 25% des besoins recommandés. Toutefois, les concentrations plasmatiques de calcium et de 25OHD se retrouvaient dans les valeurs normales. En raison de la présence d'asthme, tous les participants étaient sous corticoïdes, ce qui a pu influencer considérablement la densité osseuse, au même titre que la faible taille pour l'âge des enfants. Il a été conclu que les apports inadéquats en calcium pourraient expliquer principalement le statut osseux sous-optimal. Toutefois, le petit nombre de sujets, l'absence d'un groupe contrôle et de l'évaluation du stade pubertaire alors qu'il y a un grand intervalle d'âge demeurent des limites de cette étude.

Une étude plus récente de Nachshon *et al.* s'est intéressée au statut osseux chez de jeunes adultes ALV IgE-médiée persistante (158). Trois groupes ont été étudiés: 1) hommes et femmes ALV (n=33); 2) hommes et femmes sans allergie (n=24); 3) hommes et femmes désensibilisés au lait de vache depuis 12 à 39 mois (n=12). L'intervalle d'âge visé était de 16 à 30 ans et l'âge moyen de la cohorte était de 20 ans. Le stade de puberté a été défini selon les stades de Tanner et tous devaient être pubères. Les variables à l'étude étaient les suivantes : les taux sanguins de calcium, vitamine D, phosphore, magnésium et PTH; la DMO à la colonne vertébrale (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), au col du fémur et à la hanche et les apports en nutriments selon un rappel de 24h et un questionnaire de fréquence. Les résultats ont révélé que 1) les scores-T de la DMO pour tous les sites osseux étaient significativement inférieurs chez les adultes ALV non-désensibilisés comparé au groupe contrôle; 2) près de 90% des adultes ALV présentaient une DMO réduite et 3) un score-T < -2,5DS dénotant un statut ostéoporotique a été obtenu chez 27% des participants. Bien que les apports en calcium se trouvaient sous les recommandations pour ces deux groupes, les apports des adultes ALV étaient plus faibles que les adultes du groupe contrôle (335 ± 159 mg vs. 768 ± 340 mg). De plus, les apports en calcium étaient significativement corrélés à la DMO à la hanche et au col du fémur chez les jeunes adultes avec l'ALV persistante, mais ces associations n'ont pas été démontrées avec le statut en vitamine D. Enfin, la DMO des jeunes adultes avec l'ALV a aussi été comparée à ceux qui avaient été désensibilisés et les score-T des jeunes allergiques étaient



significativement inférieurs et ce, pour tous les sites de mesure. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été obtenue pour les scores-T de DMO entre les adultes désensibilisés et le groupe contrôle. Ces résultats laissent croire qu'en réintroduisant le lait, même après l'atteinte du PMO, il y aurait un effet positif sur la santé osseuse. Une limite soulevée par les auteurs est l'utilisation du questionnaire de fréquence pour l'évaluation des apports en calcium, en regard de la dernière année, ce qui ne reflète pas nécessairement l'apport calcique réel et global. Enfin, mentionnons également que le nombre de sujets dans chaque groupe n'était pas très élevé et que ce sont les scores-T qui ont été rapportés pour cette population de jeunes adultes, alors que le score-Z est plus approprié pour les hommes de moins de 50 ans et les femmes non ménopausées.

### **6.1.2. Conséquences sur le risque de fractures**

Des fractures ont été documentées chez des enfants ALV ou qui maintiennent une alimentation d'éviction des produits laitiers. Dans une cohorte de 50 enfants qui ne consommaient pas le lait, mais certains produits laitiers, 17 fractures ont été rapportées chez 24% de la population à l'étude (155). Après 2 ans de suivi, malgré le fait que certains enfants avaient réintroduit le lait, la prévalence de fractures avait augmenté à 28,3% (156). Goulding *et al.* ont mené une autre étude auprès de la même cohorte afin d'objectiver l'histoire de fractures et de comparer les résultats avec ceux des enfants de la population générale (159). Ils ont observé que les fractures étaient plus fréquentes parmi les enfants qui évitaient le lait avec 22 fractures confirmées chez les 46 participants. La cause principale de ces fractures était un accident léger et 82% de ces fractures étaient survenues avant l'âge de 7 ans. Ces résultats suggèrent possiblement une fragilité osseuse chez ces enfants qui ne consommaient pas de lait. Il aurait d'ailleurs été intéressant d'analyser l'association entre les fractures, la densité osseuse et les apports en calcium alors que ces paramètres avaient déjà été évalués pour cette cohorte dans l'étude précédente de Black *et al.* (155).

L'étude cas-témoin de Konstantynowicz *et al.* porte sur l'association entre le risque de fractures durant la croissance et l'alimentation exempte de lait. La cohorte de cas était représentée par 91 garçons et filles âgés de 2,5 à 20 ans avec une ALV. Ils étaient comparés à une cohorte témoin composée de 273 individus appariés pour le sexe et l'âge. Le CMO et la DMO ont été mesurés pour le corps entier et la colonne vertébrale. Les résultats ont démontré

que l'ALV est un facteur de risque significatif pour les fractures seulement chez les filles, alors que chez les garçons, une corrélation inverse est observée entre le CMO et le risque de fractures (160). Pour les deux sexes, aucune corrélation significative n'a été démontrée entre la DMO, les apports calciques et le risque de fractures.

### **6.1.3. Le rachitisme**

Il est relativement bien démontré que la densité osseuse corrèle avec les apports en calcium. Le peu d'études qui se sont intéressées à la vitamine D n'ont trouvé aucune association entre les apports ou le statut en vitamine D et la santé osseuse chez les enfants ALV. Toutefois, la littérature fait état de quelques cas de rachitisme chez des enfants ALV qui présentaient, en outre, une déficience en vitamine D. Le rachitisme n'est pas une condition médicale courante, mais entre 1990 et 2004, une augmentation du nombre de cas a été observée (161).

Un premier cas est celui d'un enfant de 14 mois, exclusivement allaité et dont l'introduction des aliments solides a été limitée par la crainte des parents que l'enfant développe d'autres allergies (162). Son alimentation était donc constituée de fruits et légumes, de lait maternel et d'aucune supplémentation. Cet enfant présentait un développement moteur retardé et un poids et une taille qui se situaient au 3<sup>e</sup> percentile des courbes de poids et de taille. La concentration de PTH était élevée, le fer sérique, la calcémie et la phosphorémie se situaient sous les valeurs normales et sa valeur de 25OHD était à 15 nmol/L. Le diagnostic de rachitisme a été posé suite aux radiographies. Après 2 mois, où une formule de soya enrichie a été introduite et des suppléments de calcium, fer et vitamine D prescrits, les résultats de laboratoire se sont normalisés et le développement moteur s'est grandement amélioré.

Deux autres cas de rachitisme ont été rapportés avec une présentation clinique similaire. L'un avait 24 mois et l'allaitement avait été substitué par des boissons de fruits en raison de l'ALV. L'enfant ne recevait aucun supplément (161). La taille était au 5<sup>e</sup> percentile et le poids au 10<sup>e</sup> percentile. L'enfant d'origine inuit avait perdu l'habileté de marcher et présentait de grandes faiblesses ainsi qu'une fracture de stress au tibia gauche. La calcémie et la phosphorémie étaient sous les valeurs normales et la concentration de 25OHD s'élevait à 8 nmol/L. Une supplémentation en calcium et en vitamine D a permis à l'enfant de retrouver la force de se tenir debout après 2 semaines. Enfin, un enfant hispanique de 16 mois, où le lait de

riz non enrichi a remplacé le lait maternel à 13 mois de vie, présentait des faiblesses et des chutes fréquentes (163). La taille était au 17<sup>e</sup> percentile et le poids au 8<sup>e</sup> percentile. Alors que le calcium sanguin était normal, la phosphorémie était sous-optimale et la concentration de 25OHD était de 9 nmol/L. Suite à une supplémentation qui comportait une multivitamine, du fer et une dose additionnelle de vitamine D combinée au changement du lait de riz pour une version enrichie, la santé osseuse de l'enfant s'est améliorée significativement après 3 mois.

Ces enfants rachitiques ont tous plusieurs points en commun : ils ont la peau foncée, n'ont eu aucun suivi nutritionnel ni supplémentation durant l'allaitement, présentent un retard staturo-pondéral, des faiblesses musculaires et une déficience en vitamine D. Notons cependant qu'une déficience en calcium et en phosphore peut aussi causer le rachitisme (162). Ces cas d'enfants rachitiques qui ont une ALV soulignent l'importance d'un suivi par une nutritionniste, afin d'assurer une alimentation équilibrée et des apports nutritionnels optimaux, particulièrement en vitamine D.

#### **6.1.4. Conséquences sur la croissance**

L'ALV n'a pas seulement un impact sur la santé squelettique, mais aussi sur la croissance. Il est clairement démontré que les enfants avec une ALV ont une taille relative (exprimée en score-Z) pour l'âge réduite par rapport à des enfants en santé sans allergies (153, 164-168). Le poids est aussi plus faible chez les enfants ALV (153, 166, 168). Il a même été rapporté qu'après 6 mois de suivi le poids relatif d'enfants ALV a diminué alors qu'il aurait normalement dû augmenter (164).

Isolauri *et al.* ont évalué, pendant 13 mois, la croissance et ses déterminants de 100 enfants ayant un âge moyen de 7 mois, et ce, dès leur diagnostic d'ALV (166). Durant ce suivi, le poids et la taille relatifs ont diminué chez les enfants allergiques comparativement aux enfants sans allergies et à l'âge de 2 ans, aucun rattrapage n'a été observé. Un facteur prédisposant à une croissance retardée chez ces enfants est l'âge d'apparition de l'allergie; plus l'enfant est jeune, plus le retard de croissance est important.

La croissance serait aussi affectée par le nombre d'allergies. En effet, une étude a observé que la proportion d'enfants sous le 25<sup>e</sup> percentile pour la taille était bien plus importante chez les polyallergiques que chez les enfants monoallergiques (167). De plus, cette étude a conclu que l'ALV est un facteur de risque pour une croissance altérée. Cette

conclusion est d'ailleurs appuyée par une étude plus récente de Robbins qui a évalué la croissance chez des enfants avec différentes allergies (153). Le percentile du poids et de la taille pour l'âge, ainsi que l'IMC pour l'âge étaient inférieurs chez les enfants avec l'ALV, alors que chez les enfants avec l'allergie aux œufs ou aux arachides, aucun retard de croissance n'a été observé.

### ***Apports nutritionnels***

Des apports nutritionnels sous-optimaux expliqueraient le retard staturo-pondéral chez les enfants ALV. Les résultats divergent toutefois d'une étude à l'autre. Les apports énergétiques et protéiques sont moindres comparativement à ceux d'enfants en santé (168), alors que d'autres études ont seulement rapporté une diminution des apports protéiques, sans qu'il y ait de différence dans les apports énergétiques (164, 165). Quant à l'apport lipidique, celui-ci varie également d'une étude à l'autre, où il est soit inférieur (168), supérieur (165) ou similaire (153, 164) au groupe contrôle.

En ce qui a trait aux apports en calcium, les conclusions de la majorité des études supportent une diminution des apports en calcium chez les enfants ALV (153, 164, 168). Une seule étude n'a pas observé de différence, mais les enfants à l'étude étaient majoritairement supplémentés en calcium (165). Une étude a observé des apports diminués en vitamine D (153), mais toutes n'appuient pas ces résultats (165, 168). Une étude a même observé que les apports en calcium et en vitamine D étaient inférieurs aux recommandations chez plus de 25% des enfants avec l'ALV, mais également chez ceux du groupe contrôle (167). Bien que la supplémentation soit souvent incluse dans l'évaluation des apports totaux en calcium ou en vitamine D, aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué l'adhérence à la supplémentation chez les enfants ALV. Finalement, les apports en calcium et en vitamine D ne sont pas les seuls à être affectés par l'ALV puisque les apports en phosphore, magnésium, zinc, riboflavine, niacine, fer et vitamine C sont aussi diminués chez les enfants allergiques (164, 168).

Plusieurs raisons peuvent expliquer les résultats divergents entre ces études. D'abord, il est difficile d'évaluer les apports alimentaires chez les jeunes enfants, considérant que les sujets à l'étude étaient âgés entre 7 et 24 mois. De plus, plusieurs études comportaient un petit nombre de sujets (<30). Finalement, le type de préparations lactées (formule hydrolysée,

d'acides aminés ou de soya) différait d'un enfant à l'autre. Si le choix de formule est optimal pour l'enfant, il est reconnu que les préparations lactées contribuent à de meilleurs apports en micro- et macronutriments (165, 167, 168). Par ailleurs, la composition inadéquate en nutriments de certaines formules a été identifiée comme un facteur de risque pour une croissance retardée (166).

Des hypothèses ont été soulevées pour expliquer une croissance retardée malgré des apports alimentaires adéquats ou qui ne diffèrent pas du groupe contrôle. Certains auteurs postulent que les symptômes gastro-intestinaux fréquents chez les enfants avec l'ALV causent un état inflammatoire intestinal qui réduirait l'absorption des nutriments (165, 166).

Encore une fois, il est bien démontré que le suivi étroit par une nutritionniste est indispensable chez cette population à risque pour assurer des apports optimaux en nutriments et un choix de formule adéquat et individualisé. Par ailleurs, il est démontré que les apports des enfants ayant reçu des conseils nutritionnels se rapprochent davantage des recommandations nutritionnelles en calcium et en vitamine D (167).

## **7. Problématique, questions, hypothèses et objectifs de recherche**

### **7.1. Problématique et pertinence de l'étude**

Il est reconnu que les produits laitiers contribuent grandement aux apports en calcium et en vitamine D chez les enfants, et que ces nutriments sont impliqués dans l'atteinte et le maintien d'une santé osseuse optimale. Au sein de la population canadienne, une proportion non négligeable d'enfants en santé n'atteint pas un taux suffisant de 25OHD. En effet, chez les enfants de 6 à 11 ans, 51,4% présentent un statut en vitamine D caractérisé d'insuffisant (<75 nmol/L) (86). Les enfants souffrants d'une ALV sont particulièrement exposés à des apports insuffisants en calcium et en vitamine D puisqu'ils maintiennent une alimentation d'éviction du lait de vache et de ses dérivés dès un très jeune âge, et ce, pendant plusieurs années. Qui plus est, alors qu'il semble que cette allergie devient de plus en plus persistante et sévit jusqu'à l'adolescence, voire même jusqu'à l'âge adulte, ces enfants deviennent un groupe à risque d'une fragilité osseuse puisqu'ils entament une période intense de croissance osseuse toujours en maintenant cette alimentation d'éviction.

Une première étude de nature transversale s'est ainsi intéressée à la densité osseuse et au statut en vitamine D d'un groupe d'enfants prépubères suivis à la Clinique d'allergie du CHU Sainte-Justine qui présentaient une ALV non résolue (169). Les résultats ont démontré que la DMO et la DMO<sub>v</sub> étaient significativement inférieures chez les enfants qui avaient une ALV persistante comparativement aux enfants sans allergie au lait de vache (SALV). Par ailleurs, 6% des enfants ALV avaient une faible DMO. Les apports en calcium étaient significativement plus faibles chez les enfants ALV et plus de 60% ne rencontraient pas les ANR pour ce nutriment. Les apports en vitamine D étaient aussi insuffisants, quoique non différents du groupe témoin. De plus, moins de 45% des enfants ALV étaient supplémentés en calcium et en vitamine D. Chez les enfants ALV, 58% avaient un taux de 25OHD < 75nmol/L et 7% étaient déficients comparativement à 44% chez les témoins et aucun cas de déficience. Toutefois, aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes en ce qui a trait au statut nutritionnel en vitamine D.

À la lumière de ces résultats, nous avons voulu documenter l'évolution de la DMO et du statut en vitamine D, de même que des apports et de la supplémentation en calcium et en

vitamine D chez ces mêmes enfants prépubères lors d'une visite de suivi ayant eu lieu 1 à 3 ans après l'étude transversale.

## **7.2. Questions de recherche**

Les questions de recherche ayant orienté ce projet sont les suivantes:

- 1) Comment la densité osseuse et le statut en vitamine D ont évolué depuis la collecte initiale des données?
- 2) Une augmentation des apports alimentaires et du taux de supplémentation en calcium et en vitamine D est-elle observée au suivi?
- 3) Est-ce qu'il y a eu une amélioration ou un maintien de l'adhérence à la supplémentation en calcium et en vitamine D au suivi?

La supplémentation en calcium et en vitamine D est ici considérée puisqu'au temps initial la nutritionniste a émis des recommandations par rapport à la supplémentation en calcium et en vitamine D chez les enfants dont les besoins en ces nutriments n'étaient pas rencontrés, et ce, dans le but d'augmenter leurs apports.

## **7.3. Hypothèses de recherche**

Chez les enfants ALV, nous postulons qu'au suivi:

- 1) Il y aura une augmentation de la DMO puisque ces enfants sont en croissance, mais que ce gain demeurera inférieur à celui des enfants-témoins.
- 2) Le statut nutritionnel en vitamine D sera supérieur mais demeurera non significativement différent du groupe témoin.
- 3) Les apports alimentaires en calcium et vitamine D auront augmenté, mais demeureront inférieurs à ceux des enfants-témoins.
- 4) Davantage d'enfants avec l'ALV seront supplémentés en calcium et en vitamine D.
- 5) Une plus grande proportion d'enfants atteindra une adhérence à la supplémentation > 4 jours par semaine.

## **7.4. Objectifs de recherche**

L'objectif global de cette étude est d'évaluer et de comparer les données colligées chez les enfants avec ALV non résolue et SALV à l'inclusion dans l'étude transversale et au suivi.

Les objectifs spécifiques sont :

- 1) Évaluer le gain de densité minérale osseuse chez les enfants avec ALV non-résolue et le comparer à celui des enfants SALV.
- 2) Documenter les changements de taux sanguin de 25OHD chez les enfants avec ALV non-résolue et les enfants SALV.
- 3) Quantifier les apports alimentaires et ceux provenant de la supplémentation en calcium et en vitamine D chez les enfants avec ALV non-résolue et comparer l'évolution de ces apports à celui des enfants SALV.
- 4) Décrire l'adhérence à la supplémentation chez les enfants avec ALV non-résolue et les enfants SALV.



## **8. Méthodologie**

Ce projet est une étude observationnelle longitudinale, de type cohorte prospective.

### **8.1. Population à l'étude et échantillonnage**

La population ciblée par cette étude regroupe tous les enfants prépubères avec une ALV non résolue. L'échantillon est composé d'enfants prépubères avec une ALV non résolue, suivis au CHU Sainte-Justine. Les enfants qui avaient participé initialement à l'étude transversale, qui répondaient toujours aux critères de sélection et dont les parents ont consenti à participer au projet ont été inclus.

#### **8.1.1. Taille de l'échantillon**

Initialement, la taille de l'échantillon pour l'étude transversale avait d'abord été définie à 27 participants pour chaque groupe, selon une erreur de type I de 0,05 et une puissance de 80% (169). Ces calculs avaient été effectués afin d'obtenir une différence de 8% de la DMO entre les groupes ALV et SALV. La taille finale de l'échantillon initial a finalement été de 54 enfants avec ALV non résolue et de 29 enfants-témoins SALV, ce qui est supérieur au nombre de participants minimal visé pour chaque groupe.

Au moment du recrutement pour l'étude de suivi, quelques participants ont été exclus pour différentes raisons, les principales étant le refus de participer de la part des parents des témoins et la réintroduction du lait (sous forme complète, cuite ou substances laitières modifiées) chez les enfants ALV. La cohorte finale était composée de 36 enfants ALV et 19 enfants SALV.

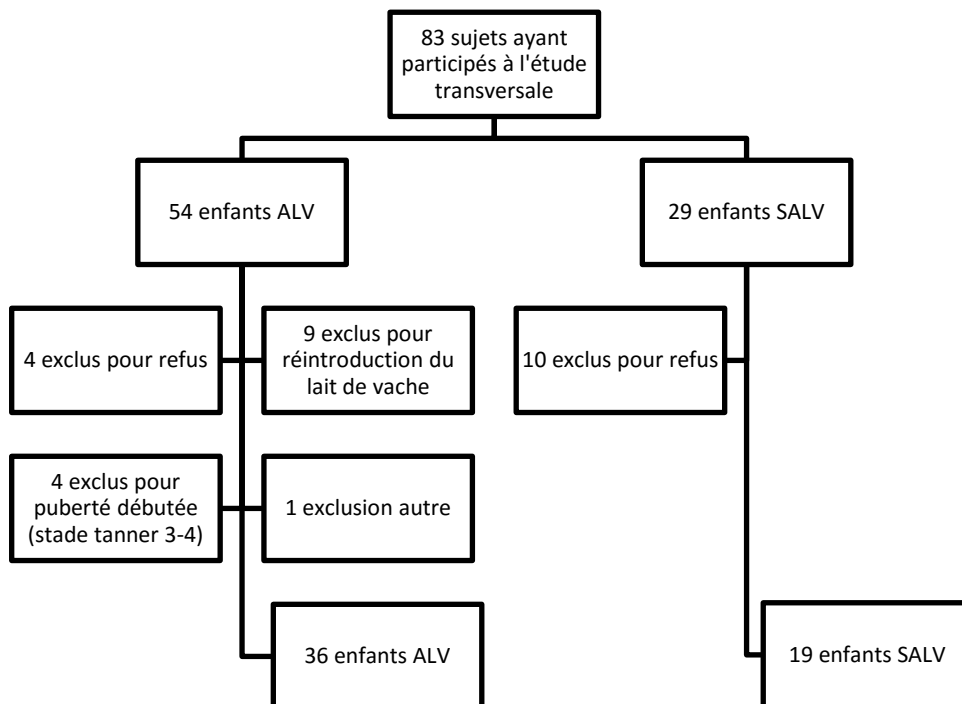


Figure 6 : Taille de l'échantillon

### 8.1.2. Critères d'inclusion

- Garçons ou filles âgés de 5 à 9 ans au recrutement dans l'étude transversale initiale.
- Stade prépubertaire confirmé par auto-évaluation, selon les images des stades de Tanner (annexe 2) (170, 171).
- Allergie au lait confirmée par la présence d'IgE spécifiques cutanés ou sanguins.

L'âge minimal de 5 ans a été choisi, pour s'assurer d'une diète sans lait depuis plusieurs années chez les enfants avec l'ALV. L'âge maximal de 9 ans a été choisi pour s'assurer d'éviter toute variation significative de la densité osseuse imputée au début de la puberté. Toutefois, certains enfants suivis au cours de cette étude étaient âgés de plus de 9 ans, considérant qu'au recrutement initial, ils avaient au maximum 9 ans. Ces enfants ont été inclus s'ils étaient toujours au stade de la prépuberté.

### 8.1.3. Critères d'exclusion

- Présence d'une condition ou d'une pathologie autre que l'allergie.
- Antécédents de pathologies chroniques, pouvant interagir avec la minéralisation osseuse ou le métabolisme de la vitamine D : insuffisance rénale, hépatique, cardiaque,

néphropathie, leucémie, fibrose kystique, affections génétiques ou endocriniennes, maladies osseuses, maladies gastro-intestinales, etc.

- Histoire familiale de maladies osseuses.
- Prise de médicaments pouvant interférer avec le métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D.
- Puberté avancée (stade de Tanner >2).
- Réintroduction du lait sous toutes ces formes (substances laitières modifiées, lait cuit, lait cru et produits dérivés).

## **8.2. Recrutement**

Tous les parents d'enfants recrutés au cours de la première étude ont été contactés par téléphone par la candidate à la maîtrise. Le projet a été réexpliqué, ainsi que les objectifs et la pertinence du suivi des enfants. Tous les parents qui ont accepté de poursuivre le projet de recherche ont signé de nouveau un formulaire de consentement au rendez-vous de suivi puisque les enfants étaient toujours âgés de moins de 14 ans.

## **8.3. Collecte de données**

Toutes les données ont été colligées selon les mêmes procédures utilisées lors de l'étude transversale, afin de limiter tous biais liés à la méthodologie.

### **8.3.1. Stade de puberté**

Tous les participants âgés de 9 ans et plus ont autoévalué leur stade de puberté selon les images de la classification de Tanner (annexe 2) (171). L'auto-évaluation de la puberté avait déjà été démontrée comme adéquate pour un projet de recherche (170). Toutefois, selon certains auteurs, l'auto-évaluation ne serait pas aussi juste que lorsqu'elle est faite par un professionnel de la santé (171). Considérant le cadre du projet actuel et le fait que tous les enfants ne bénéficiaient pas d'un suivi médical au cours duquel la puberté pouvait être évaluée par un médecin, l'auto-évaluation selon la classification de Tanner a été jugée appropriée. La majorité des enfants qui se sont autoévalués l'ont fait avec l'aide du parent.

### 8.3.2. Mesure de la densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse a été évaluée par absorption biphotonique à rayons X, communément appelée DXA sur un appareil de marque Prodigy Lunar de GE au centre d'imagerie médicale du CHU Sainte-Justine. Le DXA est la méthode recommandée pour mesurer la DMO et le CMO (7). Toutes les mesures ont été effectuées par une technicienne en radiologie qualifiée. Les variables recueillies étaient les suivantes :

- La DMO au niveau lombaire L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> et du corps entier en g/cm<sup>2</sup> et en score-Z;
- Le CMO au niveau lombaire L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> en g;
- L'aire surfacique au niveau lombaire L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> en cm<sup>2</sup>;
- La densité volumétrique (DMO<sub>v</sub>), calculée selon la formule suivante :

$$DMO_v = DMO \times [4/(\pi \times \text{largeur moyenne du corps vertébral L}_2\text{-L}_4)]$$

Le score-Z de la de la DMO<sub>v</sub> a été calculé selon les données de référence de van der Sluis pour les enfants (172). Le score-Z a été obtenu comme suit :  $\frac{DMO_v \text{ sujet} - \text{moyenne}}{DS}$ .

En pédiatrie, une DMO est considérée normale lorsque son score-Z se situe entre - 2,0DS et 2,0DS. Pour le diagnostic d'une faible DMO chez l'enfant, la valeur du score-Z doit être  $\leq -2,0DS$ , selon la dernière position de l'ISCD (7).

Les variables de composition corporelle suivantes ont également été mesurées par DXA : masse maigre (kg) et pourcentage graisseux (%). À partir de la masse maigre et de la taille, le ratio masse maigre/taille a été calculé, ainsi que son score-Z selon la formule suivante:  $\frac{\text{Ratio sujet} - \text{moyenne}}{DS}$ . Le score-Z a été calculé selon les ratios de référence disponibles selon l'âge et le sexe (173).

### 8.3.3. Taux sérique 25OHD

La concentration plasmatique de 25OHD a été mesurée grâce à une prise de sang réalisée au centre de prélèvement sanguin du CHU Sainte-Justine le même jour que l'ostéodensitométrie. Les enfants n'avaient pas besoin d'être à jeun puisque ceci n'influence pas les concentrations sanguines de 25OHD (73). Les échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse en tandem au service de biochimie clinique du CHU Sainte-Justine.

Pour assurer la fiabilité des résultats obtenus, le laboratoire participe au programme de

contrôle DEQAS (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*). En cours d'étude, un bris de la machine qui dosait la vitamine D à Sainte-Justine a nécessité d'effectuer les dosages au CHUM St-Luc. Toutes les analyses effectuées entre janvier et avril 2015 (16 échantillons) ont été réalisées avec le système iSYS de IDS, un système automatisé basé sur la chemiluminescence (annexe 3).

La valeur cible choisie pour un taux plasmatique optimal de 25OHD est de 75 nmol/L alors qu'une insuffisance en vitamine D correspond à une concentration se situant entre 25-75 nmol/L et un taux < 25 nmol/L indique une déficience. Ces valeurs-seuils sont utilisées par le CHU Sainte-Justine. Bien qu'il y ait controverse au sujet des valeurs définissant le statut en vitamine D, la concentration de 75nmol/L pour un statut optimal est également appuyée par la *Société canadienne de Pédiatrie* (79) et *Ostéoporose Canada* (73).

### **8.3.4. Apports alimentaires en calcium et en vitamine D**

Les apports alimentaires en calcium et en vitamine D ont été évalués selon un questionnaire de fréquence validé, outil fréquemment utilisé dans les études pour mesurer la consommation alimentaire habituelle (174). Quelques modifications avaient toutefois été apportées au questionnaire lors de l'étude transversale afin d'inclure les boissons enrichies en calcium et en vitamine D. De plus, au questionnaire s'ajoutent la prise de supplémentation et la pratique d'activité physique. Les questions relatives à l'activité physique portent sur le type d'activité pratiqué (marche, saut à la corde et sports d'équipe) ainsi que sur le temps quotidien alloué à l'activité (<30 minutes, 30-60 minutes, >60 minutes).

Le questionnaire de fréquence (annexe 4) regroupe un total de 168 aliments. L'évaluation des apports alimentaires en calcium et en vitamine D s'est faite quantitativement : pour chaque aliment, la fréquence (jour-semaine-mois) et les portions (petites-moyennes-grandes) ont été évaluées chez le participant en regard des trois derniers mois. Des aliments synthétiques et des tasses à mesurer ont également été utilisés afin de faciliter l'estimation des portions par les participants.

Afin de s'assurer d'une conformité de la méthode utilisée dans l'étude transversale, le même fichier maison (élaboré sur le programme Microsoft Excel) a été utilisé pour calculer les apports en calcium (mg) et en vitamine D (UI). La teneur en calcium et en vitamine D des aliments consommés a été obtenue via le *Fichier canadien sur les éléments nutritifs* (2010)

(54) et le *USDA National Nutrient Database for Standard Reference* (175). Les apports ont été calculés en tenant compte de la fréquence de consommation des aliments (nombre de fois par jour, semaine ou mois) et de la grosseur des portions, où la portion petite est 0,5 fois inférieure à la portion moyenne et la portion grande est 1,5 fois supérieure à la portion moyenne. Pour les enfants ALV, à l'analyse des questionnaires, la base de données a été adaptée selon les produits et aliments que l'enfant consommait et qui contenaient de manière non-négligeable du calcium ou de la vitamine D. À titre d'exemple, le yogourt de soya est un aliment contenant entre 120 et 160mg de calcium par portion qui ne se trouvait pas initialement dans la liste des aliments du questionnaire de fréquence. Cet aliment a été ajouté manuellement à la base de données afin que cet apport soit comptabilisé. Le calcium et la vitamine D provenant de la supplémentation ont aussi été calculés en tenant compte de la dose et de la fréquence de consommation du supplément. Enfin, les apports alimentaires ont été additionnés aux apports provenant de la supplémentation pour obtenir les apports totaux quotidiens en calcium et en vitamine D.

Les apports totaux en calcium et vitamine D ont été comparés aux apports nutritionnels recommandés (ANR). Les ANR représentent l'«ensemble de valeurs nutritionnelles de référence destinées à des populations en bonne santé qui peuvent servir à l'évaluation nutritionnelle et à la planification de l'alimentation (176)». Les ANR pour les enfants de 4-8 ans sont de 1000 mg pour le calcium et de 600 UI pour la vitamine D alors que pour les enfants de 9 ans et plus, ils sont de 1300 mg pour le calcium et toujours de 600 UI pour la vitamine D (25). Les apports en calcium et en vitamine D des participants ont été non seulement comparés aux ANR mais également aux BME. En effet, l'utilisation du BME comme seuil d'insuffisance d'apports est justifiée dans la littérature et est un bon indicateur pour estimer la prévalence d'insuffisance dans une population (177). Ainsi, un apport en calcium ou en vitamine D en dessous de l'ANR, mais au-dessus du BME est jugé adéquat. Chez les enfants âgés de 4-8 ans, le seuil d'insuffisance d'apports en calcium correspond à tout apport inférieur à 800mg alors que pour les enfants âgés de 9-18 ans, ceci correspond à des apports inférieurs à 1100 mg. Pour la vitamine D, le seuil d'insuffisance équivaut à des apports inférieurs à 400 UI et ce, pour tous les groupes d'âge.

## ***Supplémentation en calcium et en vitamine D***

Au questionnaire de fréquence ont été greffées des questions relatives à la supplémentation. Les participants ont été questionnés sur la prise de suppléments (oui ou non) en calcium, vitamine D ou autres minéraux. La supplémentation en calcium était considérée lorsque prise seule, lorsque combinée avec la vitamine D ou incluse dans des multivitamines. La supplémentation en vitamine D était considérée lorsque prise seule, sous forme d'huile de foie de morue ou de flétan, lorsque combinée avec du calcium ou incluse dans des multivitamines. Dans le cas où il y avait supplémentation, la marque était notée, ainsi que la quantité de calcium élémentaire et de vitamine D. Il était demandé aux parents d'apporter les suppléments pour faciliter la prise d'information.

## ***Adhérence à la supplémentation***

L'adhérence moyenne (nombre de jours par semaine) a été évaluée. Alors qu'il s'agit d'une mesure peu décrite dans la littérature, une adhérence à la supplémentation a été jugée adéquate pour une fréquence minimale de 4 jours par semaine, basée sur une étude sur la supplémentation en fer et en folates (178).

## **8.4. Déroulement de la collecte des données**

Tous les parents des sujets qui ont participé à l'étude transversale ont été contactés par téléphone et s'ils consentaient verbalement au projet, le rendez-vous pour le suivi était alors immédiatement planifié. Le formulaire de consentement était signé au moment du suivi. Le suivi, qui s'est déroulé entièrement au CHU Sainte-Justine, incluait l'évaluation des apports alimentaires en calcium et en vitamine D, l'ostéodensitométrie et le prélèvement sanguin pour le dosage de la 25OHD. La durée approximative du questionnaire de fréquence était de 30 minutes et celle de l'ostéodensitométrie 20 minutes. Pour le prélèvement sanguin, la durée était variable et dépendait de l'achalandage au centre de prélèvement. Pour certains patients, le suivi incluait également le suivi médical par l'allergologue.

Les rendez-vous se sont organisés selon certaines plages horaires prédéterminées, afin de coordonner tous les rendez-vous avec les différents professionnels. Les journées prévues étaient les lundis, mercredis et vendredis, de 8h à 12h. La collecte de données s'est effectuée

de janvier à avril 2014 et d'octobre 2014 à avril 2015, car nous souhaitons minimiser l'influence de l'exposition solaire sur les concentrations de 25OHD (64). Les participants ont aussi été interrogés à savoir s'ils avaient fait un voyage dans un pays ensoleillé dans les 6 mois précédents le suivi.

Le rôle de l'étudiante a consisté en la prise des rendez-vous, la collecte des données nutritionnelles et le recensement des données biochimiques et ostéodensitométriques, l'analyse des résultats et la gestion globale du projet de recherche. Les données biochimiques ont été recensées via le logiciel Softlab et les données ostéodensitométriques via le logiciel Synapse. Chaque patient a été accompagné à l'imagerie médicale pour l'ostéodensitométrie et ensuite au centre de prélèvement. Enfin, les médecins collaborateurs au projet ont apporté un soutien important, autant au niveau administratif que clinique. De plus, ils ont contribué beaucoup de par leur expertise en métabolisme osseux et en allergies alimentaires.

## **8.5. Analyses statistiques**

Le logiciel SPSS version 23 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. Dans un premier temps, des statistiques descriptives: moyenne, médiane, écart-type et erreur-type ont été calculées pour les différentes variables dépendantes et indépendantes de nature continue afin de dresser un portrait de nos sujets. Pour les variables de nature catégorielle, celles-ci ont été exprimées en pourcentages. La normalité de la distribution des variables a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Il est à spécifier que les données ont été analysées à l'inclusion et au suivi. Les données relatives à l'inclusion sont celles ayant été colligées lors de l'étude transversale alors que les données au suivi sont celles ayant été colligées lors de la visite de suivi. Pour les variables osseuses et anthropométriques de même que certaines variables nutritionnelles, le gain, soit la différence entre les valeurs au suivi et à l'inclusion, a été calculé en valeur absolue et en pourcentage tel que décrit dans la littérature (179). Certaines variables ont été annualisées, puisque le temps écoulé entre la collecte initiale des données et le suivi variait entre 0,78 an et 3,12 ans. Les variables annualisées assurent plus de précision dans leur comparaison entre les cas et les témoins, et ce, indépendamment du facteur temps.

Afin de comparer les moyennes des deux groupes expérimentaux à l'inclusion et au suivi, le test-t de Student a été utilisé pour les variables continues. Pour comparer l'évolution



dans le temps des variables au sein d'un même groupe, le test-t de Student pour données appariées a été utilisé.

Pour les variables catégorielles, le test de chi-carré a été utilisé pour comparer les différences de pourcentages entre les groupes expérimentaux à l'inclusion et au suivi ou encore pour tester les différences de pourcentages au sein d'un même groupe.

Enfin, des analyses de corrélation bivariée de Pearson ont été utilisées pour identifier les corrélations entre les mesures anthropométriques, les apports en calcium et en vitamine D, la 25OHD et les mesures osseuses annualisées (DMO et DMO<sub>v</sub>). Pour nos variables qui n'étaient pas normalement distribuées, le test de Spearman a été utilisé. Ces variables sont les suivantes: DMO<sub>v</sub> lombaire annualisée (g/cm<sup>3</sup>) chez les cas; la DMO<sub>v</sub> lombaire annualisée (%) chez les témoins; et chez les deux groupes, la DMO du corps entier annualisée (g/cm<sup>2</sup> et %) et son score-Z annualisé.

## **8.6. Considération éthique**

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine (annexe 5). Tous les parents qui ont accepté de poursuivre le projet de recherche ont signé de nouveau un formulaire de consentement (annexe 6). Aucun conflit d'intérêts n'est rapporté par l'étudiante et/ou les collaborateurs.

## **8.7. Retombées anticipées**

Le CHU Sainte-Justine évalue actuellement le statut nutritionnel en vitamine D et la densité osseuse majoritairement chez les enfants à risque. La clinique d'allergie souhaite cependant effectuer un suivi plus étroit pour l'ensemble de cette population à risque. Les données de cette étude fourniront une justification clinique pour évaluer la densité osseuse de routine chez les enfants ayant une ALV non résolue. Ceci permettra d'être proactif quant au dépistage et à la prévention des maladies osseuses chez ces enfants à risque. Les résultats de cette étude justifieront le suivi étroit des apports en calcium et en vitamine D par une nutritionniste (suivi qui est, pour le moment, pas systématique) et la nécessité d'intégrer ou de renforcer la supplémentation en calcium et en vitamine D ou encore le recours à des

alternatives alimentaires riches en calcium et en vitamine D dans le plan de traitement de ces enfants.

## **8.8. Diffusion des résultats**

Il serait pertinent de publier les résultats de cette étude, afin d'informer la communauté scientifique, les nutritionnistes, les allergologues et les pédiatres qui voient ces enfants. Des journaux scientifiques, tels que *Pediatrics* ou *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* sont visés. Le journal Nutrition Science en évolution de l'Ordre des diététistes du Québec pourrait également s'avérer un véhicule de diffusion auprès des nutritionnistes québécoises. Les résultats pourraient aussi être présentés dans des congrès scientifiques de nutrition ou de pédiatrie. Le projet a d'ailleurs été présenté par affiche lors de la Journée de la recherche du Département de Nutrition de l'Université de Montréal, le 24 avril 2015. Dans un souci de transfert de connaissances, il serait également d'actualité d'informer le grand public des résultats, par le biais d'un article scientifique vulgarisé qui pourrait être publiée par des associations connues, comme *Allergie Québec*.

## **8.9. Budget**

Le projet de recherche est non financé. Aucun salaire n'a été octroyé à quiconque impliqué. L'étudiante a reçu trois bourses du Département de nutrition pour un total de 4000\$.

## 9. Résultats

### 9.1. Caractéristiques des groupes à l'étude

Notre cohorte finale regroupait 36 enfants ALV (cas) et 19 enfants SALV (témoins). Le temps moyen écoulé entre la collecte de données initiale et le suivi était de  $1,57 \pm 0,49$  ans pour les cas et de  $1,68 \pm 0,72$  ans pour les témoins ( $p=0,063$ ). Les caractéristiques de la population à l'étude par groupe sont présentées au tableau XII. L'âge moyen était similaire pour les enfants ALV et SALV ( $6,45 \pm 1,63$  ans vs.  $6,98 \pm 1,52$  ans). Au suivi, l'âge moyen des enfants ALV était de  $8,00 \pm 1,75$  ans, ce qui ne différait pas significativement des enfants SALV qui étaient âgés de  $8,64 \pm 1,49$  ans ( $p=0,387$ ). Pour chaque groupe, le sexe masculin dominait, où 69% des cas et 74% des témoins étaient des garçons. La grande majorité des sujets étaient Caucasiens avec 92% des cas et 89% des témoins.

À l'inclusion dans l'étude, 45% des enfants ALV ont été rencontrés à l'automne alors que la plus grande proportion des enfants SALV, soit 37%, a été vue au printemps. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes pour les proportions d'enfants vues selon les saisons ( $p=0,472$ ). Aucune donnée n'a été collectée à l'été, considérant que la collecte initiale de données se déroulait d'octobre à avril et ce, afin de minimiser l'influence de l'exposition solaire sur le statut nutritionnel en vitamine D. Toutefois, au suivi, 14% des enfants ALV et 21% des enfants SALV ont été vus durant l'été. Ceci s'explique par le fait qu'au début de cette étude, le statut nutritionnel en vitamine D ne devait pas être réévalué étant donné que celui-ci ne différait pas entre les cas et témoins dans l'étude transversale. Or, au cours du suivi, l'équipe de recherche a jugé qu'il s'agissait d'une variable importante puisqu'elle est impliquée dans le métabolisme osseux durant la croissance. Au moment où la décision a été prise d'inclure des mesures de 25OHD, certains suivis avaient déjà été effectués durant l'été. Respectivement 14% des cas et 0% des témoins ont fait un voyage dans un pays ensoleillé dans les 6 mois précédents l'inclusion dans l'étude alors qu'au suivi, le taux augmentait à 15% des cas et à 27% des témoins. La proportion d'enfants ayant fait un voyage ensoleillé précédent l'inclusion ( $p=0,106$ ) et le suivi ( $p=0,380$ ) ne différait pas entre les groupes.

Le niveau d'activité physique a été évalué et comparé à l'inclusion et au suivi. Chez les enfants ALV, 58% faisaient de la marche, 22% du saut à la corde et 89% de la course ou du sport d'équipe. Ces proportions n'étaient pas significativement différentes des enfants SALV où 47% faisaient de la marche, 6% du saut à la corde et 76% de la course ou du sport d'équipe. L'activité physique était pratiquée pendant < 30 minutes par semaine chez 3% des enfants ALV, pendant 30-60 minutes chez 33% et pendant >60 minutes chez 64%. Une moins grande proportion (59%) d'enfants SALV faisait de l'exercice physique pendant plus de 60 minutes par semaine, alors que 24% en faisait de 30 à 60 minutes et 18% pendant < 30 minutes. Au suivi, la course ou le sport d'équipe demeuraient l'activité la plus pratiquée chez 79% des enfants ALV et 89% des enfants SALV. La proportion d'enfants faisant de l'activité physique pendant >60 minutes tendait à être plus élevée chez les cas que chez les témoins (72% vs. 53%,  $p=0,069$ ). Plus spécifiquement chez les enfants ALV, entre l'inclusion et le suivi, la proportion d'enfants pratiquant la marche a diminué à 17% ( $p<0,05$ ), la proportion d'enfants faisant du saut à la corde a légèrement augmenté à 24% ( $p<0,05$ ) et la proportion d'enfants faisant de la course a diminué à 79%, sans différence significative ( $p=0,119$ ). En ce qui concerne le temps alloué à l'activité physique chez les enfants ALV, aucun changement n'a été détecté entre l'inclusion et le suivi ( $p=0,137$ ).

Parmi les cas, 91% des enfants présentaient des allergies alimentaires multiples incluant l'allergie au lait, comparativement à 73% des enfants-témoins. Au suivi, les proportions diminuaient légèrement avec 86% des cas et 67% des témoins qui rapportaient des allergies multiples. Le nombre d'allergies ne différait pas significativement entre les deux groupes à l'inclusion ( $p=0,154$ ) et au suivi ( $p=0,079$ ). Chez les sujets SALV au suivi, 11% n'avaient plus d'allergies, en raison de leur résolution entre le temps initial et le suivi. Avec les allergies alimentaires s'accompagnent des antécédents importants d'eczéma et d'asthme. Alors qu'il n'y avait pas de différence entre nos cas et témoins pour la proportion d'enfants souffrants d'asthme (84% vs. 80% respectivement), 77% des enfants ALV souffraient d'eczéma, comparativement à 47% des enfants SALV ( $p<0,05$ ). La prise de corticoïdes bronchiques, nasaux, topiques et *per os* a été recensée puisque qu'ils peuvent affecter la santé osseuse. En ce qui concerne la prise de corticoïdes chronique au moment de l'inclusion, aucune différence significative n'a été décelée entre nos cas et nos témoins. La prise de corticoïdes topiques prédominait chez 83% des sujets ALV et 87% des sujets SALV suivi de

la prise de corticoïdes bronchiques avec 77% des cas et 80% des témoins. La proportion d'enfants ayant pris des corticoïdes dans l'année précédant l'inclusion n'était pas différente, pour toutes les formes de médicament. Concernant la prise de corticoïdes dans la dernière année précédant le suivi, aucune différence significative n'a été détectée entre les enfants ALV et SALV pour ce qui est de la prise de corticoïdes topiques (7% vs. 0%,  $p=0,280$ ) et bronchiques (56% vs. 60%,  $p=0,780$ ). Par contre, 30% des enfants-cas ont pris des corticoïdes nasaux dans l'année précédant le suivi, ce qui tend à être supérieur aux 7% des témoins ( $p=0,082$ ). Finalement, aucun enfant n'avait pris des corticoïdes oraux, mais ce résultat doit être considéré avec prudence puisque nous avons 13 observations manquantes (9 cas et 4 témoins) dans cette catégorie. En portant une attention particulière aux enfants ALV, au suivi, 9% des enfants ont pris des corticoïdes topiques dans l'année précédente, ce qui ne diffère pas de l'inclusion ( $p=0,674$ ). Toutefois, 35% ont pris des corticoïdes nasaux, ce qui est supérieur à l'inclusion ( $p<0,05$ ), mais à l'inverse, 52% des d'enfants ont pris des corticoïdes bronchiques, ce qui est moindre qu'à l'inclusion ( $p<0,05$ ).

Les sujets à l'étude ont été catégorisés selon leur statut osseux, où pour un score-Z de la DMO lombaire entre 2,0 et -2,0 DS, la densité osseuse a été considérée normale, alors que pour une score-Z  $\leq -2,0$  DS, elle a été jugée faible. Au temps initial, 8% des enfants ALV avaient une faible densité osseuse, alors qu'aucun enfant SALV ne présentait un score-Z  $\leq -2,0$  DS ( $p=0,196$ ). Au suivi, aucun des sujets à l'étude ne démontrait une densité osseuse faible.

Enfin, 93% des enfants ALV ont été allaités exclusivement, et ce pendant  $4,32 \pm 2,05$  mois, ce qui est significativement différent des 67% enfants SALV qui ont été allaités pendant  $4,30 \pm 1,16$  mois ( $p<0,05$ ). Chez les enfants ALV, 10% avait un antécédent de fractures, une proportion qui ne différait pas de celle retrouvée chez les enfants SALV (13%). Toutefois, chez les cas, les fractures dénombrées étaient de  $1,33 \pm 0,58$  (total de 5 fractures;  $n=3$  enfants) comparativement à  $1,00 \pm 0,00$  (total de 2 fractures;  $n=2$  enfants) chez les témoins. Les sites de fracture étaient le poignet, le membre inférieur droit (sans autre précision), la clavicule, le coude et l'humérus. Bien que le nombre d'enfants ALV ayant eu des fractures était petit, ces résultats tendaient à être différents de ceux SALV ( $p=0,053$ ).

Tableau XII : Caractéristiques des groupes à l'inclusion dans l'étude

Variables <sup>a</sup>		n	ALV (n=36)*	n	SALV (n=19)*	p**
Âge (années)		36	6,45 ± 1,63	19	6,98 ± 1,52	0,587
Sexe (%)	Garçons	25	69	15	74	0,742
	Filles	11	31	5	26	
Ethnie (%)	Caucasiens	33	92	17	89	0,620
	Noirs	1	3	0	0	
	Asiatiques	2	5	2	11	
Saisons (%)	Automne	16	45	6	32	0,472
	Hiver	12	33	6	31	
	Printemps	8	22	7	37	
	Été	0	0	0	0	
Voyage pays ensoleillé 6 derniers mois (%)		5	14	0	0 (17)	0,106
Activité physique (%)	Marche	21	58	8	47 (17)	0,441
	Saut à la corde	8	22	1	6 (17)	0,139
	Course	32	89	13	76 (17)	0,238
Temps d'activité physique par semaine (%)	< 30 minutes	1	3	3	18 (17)	0,150
	30-60 minutes	12	33	4	24 (17)	
	> 60 minutes	23	64	10	59 (17)	
Allergies alimentaires (%)	Simple	2	9 (22)	4	27 (15)	0,154
	Multiplés	20	91 (22)	11	73 (15)	
Antécédents médicaux (%)	Asthme	26	84 (31)	12	80 (15)	0,745
	Eczéma	24	77 (31)	7	47 (15)	0,037 <sup>b</sup>
Prise de corticoïdes chronique (%)	Topiques	25	83 (30)	13	87 (13)	0,771
	Nasales	12	41 (29)	9	60 (15)	0,241
	Bronchiques	23	77 (30)	12	80 (15)	0,800
	Per os	13	43 (30)	5	33 (15)	0,519
Prise de corticoïdes durant la dernière année précédant l'inclusion (%)	Topiques	11	37 (30)	6	40 (15)	0,828
	Nasales	10	32 (31)	6	40 (15)	0,605
	Bronchiques	19	61 (31)	11	73 (15)	0,421
	Per os	4	13 (31)	2	18 (14)	0,899
Statut osseux (%) (DMO lombaire)	Normal (-2,0<DS<+2,0)	33	92	19	100	0,196
	Faible (DS≤-2,0)	3	8	0	0	
Allaitement exclusif (%)		28	93 (30)	10	67 (15)	0,020 <sup>b</sup>
Durée allaitement exclusif (mois)		28	4,32 ± 2,051	10	4,30 ± 1,16	0,036 <sup>b</sup>
Durée allaitement total (mois)		28	10,63 ± 9,08	10	10,40 ± 8,18	0,890
Histoire de fractures (%)		3	10 (31)	2	13 (15)	0,709
Nombre de fractures		3	1,33 ± 0,58	2	1,00 ± 0,00	0,053

\* Entre parenthèses si différent

\*\* test-t pour les moyennes ± écart-type, test khi-deux pour les pourcentages

<sup>a</sup> Données présentées en moyenne ± écart-type ou en pourcentage<sup>b</sup> Significatif au seuil p<0,05

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, DMO = densité minérale osseuse, DS=déviatiion standard

## 9.2. Mesures anthropométriques

À l'inclusion, les enfants ALV pesaient en moyenne  $20,66 \pm 4,15$  kg pour une taille moyenne de  $116,22 \pm 10,46$  cm (tableau XIII). Chez les enfants SALV, le poids était de  $21,79 \pm 5,71$  kg et la taille de  $117,72 \pm 13,43$  cm. Seul le poids tendait à être plus petit chez les cas comparativement aux témoins ( $p=0,075$ ). Cette tendance s'est maintenue au suivi puisque le poids des enfants-témoins ( $26,47 \pm 8,96$  kg) tendait également à être supérieur à celui des enfants-cas ( $24,38 \pm 5,59$  kg;  $p=0,092$ ). Bien que les enfants-cas avaient en apparence une taille ( $125,07 \pm 11,24$  cm) et un score-Z pour la taille ( $-0,3841 \pm 1,0114$  DS) plus faibles que ceux des enfants-témoins ( $127,68 \pm 13,20$  cm et  $-0,6024 \pm 1,2135$  DS), ces différences n'étaient pas significatives. Finalement, les autres mesures anthropométriques étaient également similaires d'un point de vue statistique entre les deux groupes expérimentaux. Par ailleurs, comme le poids et la taille de chaque groupe ont suivi la même trajectoire, ceci explique pourquoi l'IMC est également comparable entre les cas et les témoins.

Comme il s'agit d'enfants en croissance, le poids, la taille et la masse maigre ont tous augmenté de manière significative durant la période de suivi chez les deux groupes d'enfants. En ce qui concerne le score-Z pour la taille, celui-ci est demeuré relativement constant chez les enfants ALV, ce qui indique le maintien de leur trajectoire à cet égard. Toutefois, une tendance à la hausse est observée chez les enfants SALV ( $p=0,065$ ). Le pourcentage de masse grasse, mesuré par DXA, de ces derniers tend également à être plus élevé par rapport au pourcentage de masse adipeuse mesuré à l'inclusion ( $p=0,052$ ) alors que chez les enfants ALV, nous notons une hausse significative de ce paramètre anthropométrique durant le suivi ( $13,24 \pm 4,11\%$  à  $14,65 \pm 6,12\%$ ,  $p<0,05$ ).

Puisque les suivis des enfants ont été effectués à des périodes post-inclusion variant entre 0,78 et 3,12 ans, les gains ont été annualisés pour obtenir une base commune de comparaison. Les gains ont donc été divisés par le nombre d'années séparant l'inclusion du suivi et sont rapportés en valeur absolue et en pourcentage. Le gain annualisé du poids pour les cas est de  $2,38 \pm 1,38$  kg (ou  $11,45 \pm 6,16\%$ ) comparativement à  $2,58 \pm 1,62$  kg (ou  $11,64 \pm 5,24\%$ ) chez les témoins. Pour la taille, les cas et témoins ont respectivement gagné  $5,79 \pm 1,66$  cm (ou  $5,05 \pm 1,74\%$ ) et  $5,84 \pm 0,87$  cm (ou  $5,02 \pm 0,93\%$ ). Le score-Z pour la taille est demeuré inchangé ( $0,0047 \pm 0,3871$  DS) chez les enfants ALV, mais il a légèrement augmenté

(0,2396 ± 0,4510 DS) chez les enfants SALV. Finalement, le gain annualisé de masse maigre en kg et en % des enfants ALV (8,18 ± 4,69 kg et 11,29 ± 3,55 %) est légèrement supérieur aux enfants SALV (7,97 ± 7,02 kg et 10,86 ± 3,56 %) alors que le gain de la masse adipeuse, lui, était plus faible chez les cas (0,82 ± 2,83 %) que chez les témoins (1,04 ± 2,30 %). Toutefois, aucune différence significative ni même tendance n'a été détectée entre les gains des deux groupes à l'étude, et ce, pour toutes les mesures anthropométriques.

Tableau XIII : Mesures anthropométriques des groupes à l'étude

Variables <sup>a</sup>	Inclusion		Suivi		Gain annualisé	
	ALV (n=36)*	SALV (n=19)*	ALV (n=36)*	SALV (n=19)*	ALV (n=36)*	SALV (n=19)*
<b>Poids (kg)</b>	20,66 ± 4,15	21,79 ± 5,71	24,38 ± 5,59 <sup>c</sup>	26,47 ± 8,96 <sup>c</sup>	2,38 ± 1,38	2,58 ± 1,62
<b>Gain de poids (%)</b>	NA	NA	NA	NA	11,45 ± 6,16	11,64 ± 5,24
<b>Taille (cm)</b>	116,22 ± 10,46	117,72 ± 13,43	125,07 ± 11,24 <sup>c</sup>	127,68 ± 13,20 <sup>c</sup>	5,79 ± 1,66	5,84 ± 0,87
<b>Gain de taille (%)</b>	NA	NA	NA	NA	5,05 ± 1,74	5,02 ± 0,93
<b>Taille score-Z (DS)</b>	-0,3788 ± 0,9118	-0,8979 ± 1,0168	-0,3841 ± 1,0114	-0,6024 ± 1,2135	0,0047 ± 0,3871	0,2396 ± 0,4510
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15,28 ± 1,08	15,45 ± 1,31	15,40 ± 1,56	15,80 ± 2,04	NA	NA
<b>Masse maigre (kg)</b>	16,69 ± 3,38 (34)	17,72 ± 3,95 (17)	19,38 ± 4,00 <sup>c</sup> (34)	20,07 ± 5,7 <sup>c</sup> (17)	8,19 ± 4,69 (34)	7,97 ± 7,02 (17)
<b>Gain de masse maigre (%)</b>	NA	NA	NA	NA	11,29 ± 3,55 (34)	10,86 ± 3,56 (17)
<b>Pourcentage de masse grasse</b>	13,24 ± 4,11 (34)	15,24 ± 4,79 (17)	14,65 ± 6,12 <sup>c</sup> (34)	17,82 ± 6,60 (17)	0,82 ± 2,83 (34)	1,04 ± 2,30 (17)
<b>Ratio masse maigre/taille (kg/cm)</b>	0,142 ± 0,017 (34)	0,145 ± 0,020 (17)	0,154 ± 0,019 <sup>c</sup> (36)	0,155 ± 0,028 <sup>c</sup> (19)	0,008 ± 0,004 (34)	0,008 ± 0,004 (17)
<b>Ratio masse maigre/taille Score-Z (DS)</b>	-0,4825 ± 0,6806 (18)	-0,7420 ± 0,7088 (14)	-0,6539 ± 0,8216 (33)	-1,0142 ± 0,9894 (19)	-0,0505 ± 0,4753 (33)	-0,0508 ± 0,4912 (19)

\* Entre parenthèses si différent

<sup>a</sup> Données présentées en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student.

<sup>c</sup> Significativement différents des valeurs pour le même groupe au temps initial au seuil  $p < 0,05$

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, NA = non applicable

Le calcul du ratio masse maigre sur taille a révélé qu'au suivi, les enfants ALV avait un ratio de 0,154 ± 0,019 kg/cm, ce qui ne diffère pas du ratio des enfants SALV qui était de



0,155 ± 0,028 kg/cm ( $p=0,277$ ). Ces ratios représentent un score-Z de  $-0,6539 \pm 0,8216$  DS pour les cas et de  $-1,0142 \pm 0,9894$  DS pour les témoins. Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les deux groupes ( $p=0,671$ ), les enfants ALV ont un score-Z du ratio supérieur à celui des enfants SALV. Pour les gains annualisés, les valeurs du ratio et de son score-Z étaient similaires et non-différentes, entre les cas et les témoins :  $0,008 \pm 0,004$  kg/cm vs.  $0,008 \pm 0,004$  kg/cm,  $p=0,968$  et  $-0,0505 \pm 0,4753$  DS vs.  $-0,0508 \pm 0,4912$  DS,  $p=0,899$ . L'absence de différence n'est pas surprenante, puisqu'aucune différence significative de la taille et de la masse maigre n'avait été détectée entre les deux groupes. Cependant, malgré le fait que la masse maigre et la taille aient positivement évolué entre l'inclusion et le suivi pour chaque groupe à l'étude, le score-Z du ratio masse maigre sur taille au suivi ne diffère pas de l'inclusion, et ce, autant pour les cas que les témoins. Toutefois, à l'inclusion, plusieurs données sont manquantes, puisque plusieurs enfants avaient un âge inférieur à 6 ans, âge pour lequel nous n'avions pas de données de référence. Quant au ratio masse maigre sur taille, il diffère positivement entre l'inclusion et le suivi, pour chaque groupe à l'étude :  $0,142 \pm 0,017$  kg/cm vs.  $0,145 \pm 0,020$  kg/cm,  $p<0,001$  pour les cas et  $0,154 \pm 0,019$  kg/cm vs.  $0,155 \pm 0,028$  kg/cm,  $p<0,001$  pour les témoins.

### 9.3. Mesures osseuses

À l'inclusion, la DMO lombaire des enfants-cas tendait à être inférieure à celle des enfants-témoins, avec des valeurs respectives de  $0,60 \pm 0,07$  g/cm<sup>2</sup> et de  $0,64 \pm 0,10$  g/cm<sup>2</sup> ( $p=0,061$ ) (tableau XIV). Il en est de même pour le score-Z de la DMO lombaire, où celui des sujets ALV était de  $-0,8028 \pm 0,6860$  DS et celui des sujets SALV de  $-0,4763 \pm 0,9659$  DS ( $p=0,065$ ). Une tendance entre les deux groupes a aussi été détectée pour la DMO<sub>v</sub> :  $0,26 \pm 0,03$  g/cm<sup>3</sup> pour les cas vs.  $0,27 \pm 0,04$  g/cm<sup>3</sup> pour les témoins ( $p=0,074$ ). Aucune différence ni même une tendance n'a toutefois été détectée entre les sujets à l'étude pour la DMO du corps entier ( $0,78 \pm 0,04$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0,81 \pm 0,06$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0,589$ ) et son score-Z ( $-0,8453 \pm 0,9464$  DS vs.  $-0,2500 \pm 1,0752$  DS,  $p=0,346$ ).

Au suivi, aucune différence, ni tendance significative, n'a été détectée entre les deux groupes à l'étude, et ce, pour toutes les mesures osseuses, à l'exception du score-Z de la DMO du corps entier. D'abord, la DMO lombaire des enfants ALV était de  $0,64 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup> et

celle des enfants SALV de  $0,69 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,166$ ). Les scores-Z de la DMO lombaire et de la DMO<sub>v</sub> étaient respectivement de  $-0,6925 \pm 0,6792 \text{ DS}$  et de  $-0,3842 \pm 0,8388 \text{ DS}$  ( $p=0,144$ ) pour les cas et de  $-0,3842 \pm 0,8388 \text{ DS}$  et  $0,1554 \pm 1,0545 \text{ DS}$  ( $p=0,105$ ) pour les témoins. La DMO du corps entier des cas, soit  $0,81 \pm 0,08 \text{ g/cm}^2$ , ne différait pas de celle des témoins, qui était de  $0,84 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,851$ ), mais le score-Z des enfants ALV tendait à être inférieur à celui des enfants SALV ( $-0,4917 \pm 0,6451 \text{ DS}$  vs.  $-0,3105 \pm 0,8219 \text{ DS}$ ,  $p=0,078$ ).

Chez les deux groupes, le CMO, la DMO lombaire, la DMO<sub>v</sub> et la DMO du corps entier étaient tous significativement supérieurs comparativement aux valeurs obtenues à l'inclusion. Chez les enfants ALV, le score-Z de la DMO lombaire tendait à être supérieur au suivi:  $-0,8028 \pm 0,6860 \text{ DS}$  vs.  $-0,6925 \pm 0,6792 \text{ DS}$  ( $p=0,090$ ), une tendance qui n'est pas observée chez les enfants SALV. À l'inverse, chez ces derniers, le score-Z de la DMO<sub>v</sub> tendait à être supérieur au suivi :  $-0,0574 \pm 1,1701 \text{ DS}$  vs.  $0,1554 \pm 1,0545$  ( $p=0,099$ ), ce qui n'était pas observé chez les enfants ALV. En ce qui concerne le score-Z de la DMO du corps entier, il était significativement supérieur au suivi comparativement à l'inclusion, et ce, seulement pour les cas ( $-0,8453 \pm 0,9464 \text{ DS}$  vs.  $-0,4917 \pm 0,6451 \text{ DS}$ ,  $p<0,05$ ) alors que l'inverse est observé chez les témoins ( $-0,2500 \pm 1,0752 \text{ DS}$  vs.  $-0,3105 \pm 0,8219$ ,  $p<0,05$ ).

Tableau XIV : Mesures osseuses des groupes à l'étude

Variables <sup>a</sup>	Inclusion		Suivi		Gain annualisé	
	ALV n=36*	SALV n=19*	ALV n=36*	SALV n=19*	ALV n=36*	SALV n=19*
CMO (g)	12,48 ± 2,95	13,38 ± 3,48	15,01 ± 4,08 <sup>c</sup>	16,42 ± 4,78 <sup>c</sup>	1,60 ± 1,05	1,80 ± 0,74
Gain de CMO (%)	NA	NA	NA	NA	13,26 ± 6,96	13,34 ± 4,04
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0,60 ± 0,07	0,64 ± 0,10	0,64 ± 0,08 <sup>c</sup>	0,69 ± 0,11 <sup>c</sup>	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02
Gain de DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	NA	NA	NA	NA	5,20 ± 3,33	5,29 ± 3,17
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	-0,8028 ± 0,6860	-0,4763 ± 0,9659	-0,6925 ± 0,6792	-0,3842 ± 0,8388	0,0734 ± 0,2501	0,0577 ± 0,2317
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,04	0,27 ± 0,03 <sup>c</sup>	0,29 ± 0,04 <sup>c</sup>	0,73 ± 0,23	0,73 ± 0,25
Gain de DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	NA	NA	NA	NA	2,70 ± 4,71	3,39 ± 4,30
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	-0,4368 ± 1,0719	-0,0574 ± 1,1701	-0,3865 ± 0,9376	0,1554 ± 1,0545	0,0370 ± 0,3919	0,1219 ± 0,3011
DMO CE (g/cm <sup>2</sup> )	0,78 ± 0,04 (34)	0,81 ± 0,06 (17)	0,81 ± 0,08 <sup>c</sup>	0,84 ± 0,06 <sup>c</sup>	0,01 ± 0,05 (34)	0,02 ± 0,02 (17)
Gain de DMO CE (%)	NA	NA	NA	NA	1,20 ± 4,74 (34)	2,11 ± 1,52 (17)
DMO CE score-Z (DS)	-0,8453 ± 0,9464 (34)	-0,2500 ± 1,0752 (17)	-0,4917 ± 0,6451 <sup>c</sup>	-0,3105 ± 0,8219 <sup>c</sup>	0,2540 ± 0,4606 (34)	0,0038 ± 0,4593 (17)

<sup>a</sup> Données présentées en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student.

<sup>c</sup> Significativement différents des valeurs pour le même groupe au temps initial au seuil  $p < 0,05$

\* Entre parenthèse si différent

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, CMO = contenu minéral osseux, DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse lombaire, DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse volumétrique, DMO CE = densité minérale osseuse du corps entier, DS = déviation standard, NA = non applicable

En ce qui a trait aux gains annualisés, les enfants ALV ont gagné  $0,03 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup> de DMO lombaire, soit  $5,20 \pm 3,33$  %. Le gain en score-Z est de  $0,0734 \pm 0,2501$  DS. Pour leur DMO<sub>v</sub>, ils ont gagné  $0,73 \pm 0,23$  g/cm<sup>3</sup> soit  $2,70 \pm 4,71$  % et le gain en termes de score-Z était de  $0,0370 \pm 0,3919$  DS. Enfin, la DMO du corps entier a connu un gain de  $0,01 \pm 0,05$  g/cm<sup>2</sup>, ce qui équivaut à  $1,20 \pm 4,74$  %. Le score-Z a aussi démontré un gain de  $0,2540 \pm 0,4606$  DS.

Chez les enfants SALV, le gain de la DMO lombaire était de  $0,03 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup> soit  $5,29 \pm 3,17$  % et le gain de la DMO<sub>v</sub> était de  $0,73 \pm 0,25$  g/cm<sup>3</sup>, soit  $3,39 \pm 4,30$  %. Le gain de la DMO du corps entier était de  $0,02 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup>, l'équivalent de  $2,11 \pm 1,52$ %. Le gain

des scores-Z pour la DMO lombaire et la DMO<sub>v</sub> était respectivement de  $0,0577 \pm 0,2317$  DS et de  $0,1219 \pm 0,3011$  DS alors que celui du score-Z de la DMO du corps entier était de  $0,0038 \pm 0,4593$  DS. Pour tous ces résultats, il n’y avait aucune différence significative, ni même une tendance entre les sujets-cas et témoins, et ce, pour tous les gains de mesures osseuses.

Chez les enfants ALV, 56% ont connu un gain de leur score-Z de la DMO<sub>v</sub> durant la période de suivi, ce qui tend à être inférieur au 79% des enfants SALV ( $p=0,086$ ). Ainsi, 44% des enfants ALV ont connu une diminution du score-Z de la DMO<sub>v</sub> comparativement à 21% des témoins. Toutefois, chez les enfants ALV, à l’inclusion, 6% avaient un score-Z de la DMO<sub>v</sub>  $\leq -2,0$  DS, ce qui a diminué à 3% au suivi ( $p<0,001$ ). À l’inclusion, comme au suivi, autant d’enfants-cas (25%) avaient un score-Z de la DMO<sub>v</sub>  $\leq -1,0$  DS mais  $> -2,0$  DS. Parmi les témoins, le taux d’enfants ayant un score-Z de la DMO<sub>v</sub> entre  $-1,0$  DS et  $-2,0$  DS est passé de 21% à 11% ( $p<0,01$ ) et aucun n’avait un score-Z  $\leq -2,0$  DS. Enfin, la proportion d’enfants-cas et témoins au suivi dont le score-Z est  $\leq -1,0$  DS  $> -2,0$  DS (25% vs. 11%) et  $\leq -2,0$  DS (3% vs. 0%) ne diffère pas ( $p=0,316$ ) (figure 7). En ce qui concerne le score-Z de la DMO lombaire, 64% des enfants ALV ont connu un gain, 28% ont connu une perte et aucun changement ne s’est produit chez 8% d’entre eux. Ces résultats ne diffèrent pas des enfants SALV, où 53% ont eu un gain de leur score-Z de la DMO, 37% ont connu une baisse et 10% n’ont présenté aucun changement ( $p=0,719$ ). Étonnamment, pour le score-Z de la DMO du corps entier, 65% des cas ont connu un gain, comparé à 24% des témoins; 18% des cas ont connu une perte, comparé à 47% des témoins et 18% des cas ont connu aucun changement comparé à 29% des témoins. Ces résultats sont tous statistiquement différents (figure 8).

Figure 7 : Catégorie osseuse du score-Z de la DMO<sub>v</sub> à l’inclusion et au suivi de la population à l’étude

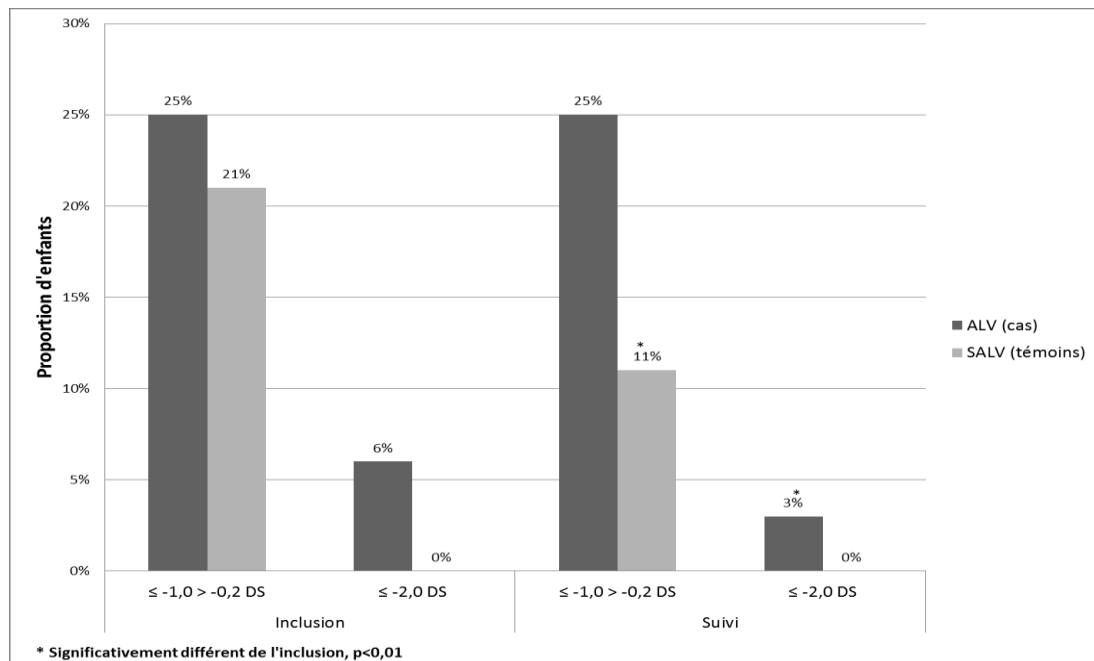
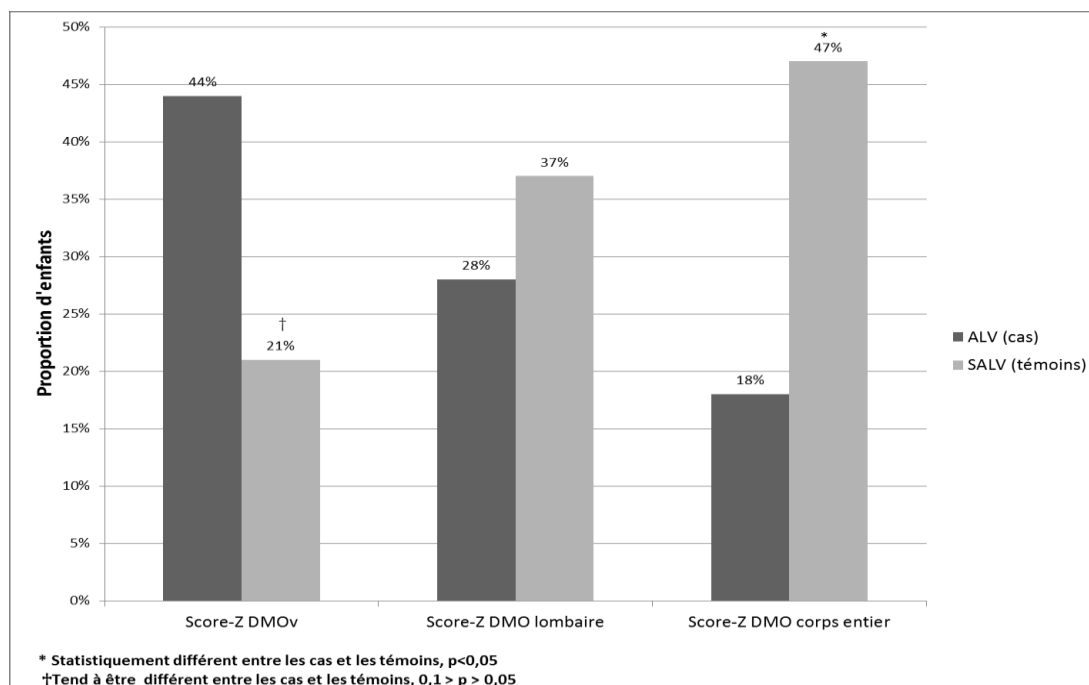


Figure 8 : Proportion d'enfants ayant démontré une perte osseuse entre l'inclusion et le suivi



#### 9.4. Statut nutritionnel en vitamine D

À l'inclusion, les enfants-cas et témoins présentaient des taux sanguins moyens de 25OHD similaires, soit respectivement  $71 \pm 18$  nmol/L et  $72 \pm 11$  nmol/L (tableau XV). Aucun statut nutritionnel déficient en vitamine D n'a été détecté tant chez les enfants ALV que SALV. Chez les cas, 50% avaient un statut nutritionnel optimal alors que chez les témoins, la proportion était légèrement inférieure à 44%. Aucune différence significative n'a été obtenue à l'inclusion entre les deux groupes pour le taux sanguin moyen de 25OHD et le statut nutritionnel.

Chez les enfants ayant une ALV, la concentration sérique de 25OHD mesurée au suivi était significativement plus basse à  $58 \pm 22$  nmol/L comparativement à  $71 \pm 18$  nmol/L à l'inclusion ( $p < 0,05$ ). De plus, la proportion d'enfants dont le statut était optimal a diminué à 32%; ceux ayant un statut nutritionnel non optimal a augmenté à 68% et aucun enfant ne présentait une déficience en vitamine D ( $p < 0,05$ ).

Chez les enfants SALV, la 25OHD sérique a aussi diminué à  $65 \pm 19$  nmol/L bien que la différence entre l'inclusion et le suivi n'était pas significative. Au suivi, 30% des témoins avaient un statut nutritionnel optimal en vitamine D, ce qui est significativement moindre qu'à l'inclusion ( $p < 0,05$ ). Il n'y avait toujours aucun enfant qui présentait une déficience en vitamine D.

Enfin, aucune différence n'a été obtenue entre les deux groupes pour ce qui est de la variation du taux sérique de 25OHD. Pour les cas, comme les témoins, une différence négative a été observée, indiquant une diminution des niveaux sériques de 25OHD durant la période de suivi. De plus, pour l'ensemble de la cohorte, au suivi, aucune différence significative n'a été obtenue entre les moyennes de 25OHD des enfants vus à l'automne vs. l'hiver ( $68 \pm 19$  nmol/L vs.  $56 \pm 22$  nmol/L,  $p = 0,292$ ) et vs. le printemps ( $68 \pm 19$  nmol/L vs.  $60 \pm 21$  nmol/L,  $p = 0,944$ ).

Parmi notre population à l'étude qui prenait un supplément de vitamine D, 53% démontraient un statut nutritionnel optimal, ce qui est nettement supérieur aux 8% des enfants non-supplémentés ( $p < 0,05$ ). De plus, 92% des enfants non-supplémentés présentaient un taux de 25OHD insuffisant, comparativement aux 47% des enfants supplémentés ( $p < 0,05$ ). Cette même observation a été notée chez les enfants ALV, où 86% des enfants supplémentés en vitamine D avaient un taux de 25OHD  $> 75$  nmol/L comparativement à 0% des enfants non-supplémentés ( $p < 0,01$ ). À l'inverse, chez les enfants SALV, un taux de 25OHD  $> 75$  nmol/L était atteint par 25% des enfants supplémentés, mais 50% des enfants non-supplémentés ( $p = 0,490$ ).

Tableau XV : Statut nutritionnel en vitamine D des groupes à l'étude

Variables <sup>a</sup>	Inclusion				Suivi				Suivi – Inclusion	
	n	ALV (n=16)	n	SALV (n=9)	n	ALV (n=19)	n	SALV (n=10)	Δ ALV (n=16)	Δ SALV (n=9)
<b>25OHD (nmol/L)</b>		71 ± 18		72 ± 11		58 ± 22 <sup>c</sup>		65 ± 19	-12 ± 17	-8 ± 18
<b>Statut nutritionnel vitamine D</b>	<b>Optimal &gt; 75 nmol/L (%)</b>	8	50	4	44	6	32 <sup>c</sup>	3	30 <sup>c</sup>	
	<b>Insuffisant 25 – 75 nmol/L (%)</b>	8	50	5	56	13	68 <sup>c</sup>	7	70 <sup>c</sup>	
	<b>Déficience &lt; 25 nmol/L (%)</b>	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	0	0 <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Données présentées en pourcentage ou en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student. Les comparaisons des pourcentages ont été faites à l'aide du test du khi-deux.

<sup>c</sup> Significativement différents des valeurs pour le même groupe au temps initial au seuil  $p < 0,05$

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache

## 9.5. Apports en calcium et en vitamine D

À l'inclusion, les apports totaux en calcium et en vitamine D des enfants ALV étaient respectivement de  $954 \pm 327$  mg et de  $325 \pm 172$  UI (tableau XVI). Ces apports n'étaient pas statistiquement différents des apports des enfants SALV évalués à  $1133 \pm 411$  mg de calcium et  $375 \pm 183$  UI de vitamine D. L'apport en calcium provenant de la supplémentation tendait toutefois à être différent entre les cas et les témoins ( $124 \pm 180$  mg vs.  $65 \pm 137$  mg,  $p=0,060$ ).

Au suivi, les apports totaux en calcium et en vitamine D des enfants-cas et témoins étaient respectivement de  $967 \pm 455$  mg et  $1175 \pm 480$  mg et de  $361 \pm 318$  UI et  $450 \pm 240$  UI. Bien que les apports moyens totaux en calcium et vitamine D des enfants SALV fussent supérieurs à ceux des enfants ALV, ces différences n'étaient pas significatives. Toutefois, l'apport moyen en calcium provenant de la supplémentation des enfants SALV au suivi ( $38 \pm 61$  mg) était significativement inférieur à celui des enfants ALV qui était de  $140 \pm 239$  mg ( $p < 0,01$ ).

Chez les enfants SALV, l'apport alimentaire en calcium est passé de  $1062 \pm 459$  mg à l'inclusion à  $1177 \pm 439$  mg au suivi ( $p=0,101$ ). Les apports en calcium provenant de la supplémentation ont toutefois diminué de  $65 \pm 137$  mg à l'inclusion à  $38 \pm 61$  mg au suivi

( $p=0,112$ ). Ces observations n'ont pas été notées chez les enfants ALV où les apports, tant alimentaires que via la supplémentation, sont demeurés sensiblement les mêmes entre l'inclusion et le suivi. Finalement, la comparaison des variations des apports en calcium et en vitamine D entre l'inclusion et le suivi n'a révélé aucune différence significative entre les cas et les témoins.

Tableau XVI : Apports en calcium et vitamine D des groupes à l'étude

Variables <sup>a</sup>	Inclusion		Suivi		Suivi – Inclusion	
	ALV (n=33)*	SALV (n=17)*	ALV (n=33)*	SALV (n=19)*	Δ ALV (n=33)*	Δ SALV (n=17)*
<b>Apports alimentaires</b>						
<b>Calcium (mg)</b>	830 ± 340	1062 ± 459	845 ± 401	1177 ± 439	15 ± 317	160 ± 378
<b>Vitamine D (UI)</b>	167 ± 84	219 ± 102	185 ± 125	225 ± 77	18 ± 97	14 ± 104
<b>Apports supplémentation</b>						
<b>Calcium (mg)</b>	124 ± 180	65 ± 137 (16)	140 ± 239	38 ± 61 <sup>b</sup>	16 ± 193	-43 ± 102 (16)
<b>Vitamine D (UI)</b>	162 ± 177 (31)	146 ± 179 (16)	179 ± 297	219 ± 214 (18)	23 ± 295 (31)	50 ± 233 (16)
<b>Apports totaux</b>						
<b>Calcium (mg)</b>	954 ± 327	1133 ± 411	967 ± 455	1149 ± 480	13 ± 425	48 ± 385
<b>Vitamine D (UI)</b>	325 ± 172	375 ± 183 (16)	361 ± 318	450 ± 240 (18)	36 ± 318	62 ± 253 (16)

\* Entre parenthèses si différent

<sup>a</sup> Données présentées en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student.

<sup>b</sup> Significativement différent des enfants avec ALV au suivi au seuil  $p < 0,05$

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache

### 9.5.1. Évaluation des apports en calcium et en vitamine D

Pour évaluer si les besoins en calcium et en vitamine D étaient comblés, les apports totaux en calcium et en vitamine D de nos participants ont été comparés à leur ANR respectif. À l'inclusion, aucune différence n'existait entre les deux groupes à l'étude : 39% des enfants ALV et 59% des enfants SALV rencontraient leurs besoins en calcium (tableau XVII). Les besoins en vitamine D étaient atteints par seulement 6% des enfants ALV et 13% des enfants SALV. Au suivi, une baisse significative de la proportion d'enfants ALV rencontrant leurs



besoins en calcium a été détectée, celle-ci passant de 39% à 33% ( $p<0,05$ ). Cette baisse n'a pas été observée chez les enfants SALV, où les proportions sont demeurées sensiblement les mêmes. Alors que la proportion d'enfants ALV comblant leurs besoins en vitamine D a doublé entre l'inclusion et le suivi (6% vs. 12%), cette différence n'était pas significative. Enfin, au suivi, davantage d'enfants-témoins comparativement aux enfants-cas rencontraient leurs besoins en calcium (58% vs. 33%) et en vitamine D (17% vs. 12%), sans toutefois que ces différences soient significatives.

Tableau XVII : Évaluation des apports en calcium et vitamine D

Variables <sup>a</sup>	Inclusion				Suivi			
	n	ALV (n=33)*	n	SALV (n=17)*	n	ALV (n=33)*	n	SALV (n=19)*
<b>Besoins rencontrés en calcium (%)</b>	13	39	10	59	11	33 <sup>c</sup>	11	58
<b>Besoins rencontrés en vitamine D (%)</b>	2	6	2	13 (16)	4	12	3	17 (18)
<b>Calcium</b>								
< BME (%)	11	33	2	12	16	48	6	32 <sup>c</sup>
> BME (%)	22	67	15	88	17	52	13	68 <sup>c</sup>
<b>Vitamine D</b>								
< BME (%)	21	64	9	44 (16)	22	67	9	50 <sup>c</sup> (18)
> BME (%)	12	36	7	56 (16)	11	33	9	50 <sup>c</sup> (18)

\* Entre parenthèses si différent

<sup>a</sup> Données présentées en pourcentage. Les comparaisons des pourcentages ont été faites à l'aide du test du khi-deux.

<sup>c</sup> Significativement différents des valeurs pour le même groupe au temps initial au seuil  $p<0,05$

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, BME= besoin moyen estimé

Les apports totaux en calcium et en vitamine D ont également été comparés au besoin moyen estimé (BME), limite en dessous de laquelle les apports sont considérés comme insuffisants. À l'inclusion, 67% des enfants ALV et 88% des enfants SALV avaient des apports en calcium suffisants. De même que 36% des sujets ALV et 56% des sujets SALV avaient des apports adéquats en vitamine D. Aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux groupes.

Chez les enfants ayant une ALV, la proportion des sujets ayant des apports adéquats en calcium est passée de 67% à 52% au suivi pour le calcium et de 36% à 33% pour la vitamine D. Ces différences ne sont toutefois pas significatives. Il n'en demeure pas moins qu'au suivi, 67% avaient des apports insuffisants en vitamine D et 48% en calcium.

Une différence significative a été détectée pour les enfants SALV. En effet, alors qu'à l'inclusion, 88% avaient des apports suffisants en calcium, au suivi, cette proportion a diminué à 68% ( $p<0,05$ ). L'inverse a toutefois été observé pour les apports en vitamine D où 36% des enfants avaient des apports suffisants à l'inclusion alors que ce taux a augmenté à 50% au suivi ( $p<0,05$ ).

### **9.5.2. Caractéristiques de la supplémentation en calcium et en vitamine D**

À l'inclusion, 42% des enfants ALV étaient supplémentés en calcium et 52% en vitamine D (tableau XVIII). Chez les enfants SALV, 35% prenaient des suppléments de calcium et 47% de vitamine D. Bien que moins d'enfants SALV fussent supplémentés, aucune différence n'a été détectée entre les deux groupes.

En comparant les enfants ALV et SALV au suivi, 49% des enfants ALV étaient supplémentés en calcium, comparativement à 32% des enfants SALV. L'inverse est observé pour la vitamine D, où au suivi, les enfants SALV tendaient à être davantage supplémentés (48% vs. 74%;  $p=0,077$ ). Toutefois, ces proportions n'étaient pas différentes d'un point de vue statistique.

Chez les cas, la proportion de sujets supplémentés en calcium a significativement augmenté entre l'inclusion et le suivi (42% vs. 49%;  $p<0,001$ ). À l'inverse, la proportion d'enfants supplémentés en vitamine D est passée de 52% à 48%, une diminution qui s'est avérée significative ( $p<0,001$ ).

À l'inclusion, 86% des enfants ALV prenaient des suppléments plus de 4 jours par semaine ( $p<0,05$ ). Cette proportion a chuté à 71% au suivi. Le taux d'adhérence moyen, un indice du nombre de jours par semaine pendant lesquels le supplément est pris (par exemple, 100% signifie 7 jours sur 7), a aussi significativement diminué, passant de  $83 \pm 27\%$  ( $\approx 6$  jours par semaine) à  $62 \pm 27\%$  ( $\approx 4$  jours par semaine) ( $p<0,05$ ).

Des observations contraires ont été notées chez les enfants SALV. En effet, pour la supplémentation en calcium, 35% étaient supplémentés à l'inclusion et 32% au suivi ( $p<0,01$ ). La proportion d'enfants supplémentés en vitamine D a augmenté, passant de 47% à 74% ( $p<0,05$ ). Bien qu'aucune différence significative n'a été détectée entre l'inclusion et le suivi

pour le taux d'adhérence, une tendance à la baisse a été observée pour la proportion de témoins adhérents à la supplémentation (88% à l'inclusion vs. 85% au suivi;  $p=0,064$ ).

Tableau XVIII : Caractéristiques de la supplémentation en calcium et en vitamine D des groupes à l'étude

Variables <sup>a</sup>	Inclusion				Suivi			
	n	ALV (n=33)*	n	SALV (n=17)*	n	ALV (n=33)*	n	SALV (n=19)*
Proportion d'enfants supplémentés en calcium (%)	13	42	6	35	16	49 <sup>c</sup>	6	32 <sup>c</sup>
Proportion d'enfants supplémentés en vitamine D (%)	17	52	8	47	16	48 <sup>c</sup>	14	74 <sup>c</sup>
Proportion d'enfants adhérents à la supplémentation (% , ≥4jours/semaine)	12	86 (14)	7	88 (8)	12	71 <sup>c</sup> (17)	11	85 (13)
Taux d'adhérence (%)		83 ± 27 (14)		70 ± 21 (8)		62 ± 25 <sup>c</sup> (17)		82 ± 22 (13)

\* Entre parenthèses si différent

<sup>a</sup> Données présentées en pourcentage ou en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student. Les comparaisons des pourcentages ont été faites à l'aide du test du khi-deux.

<sup>c</sup> Significativement différents des valeurs pour le même groupe au temps initial au seuil  $p<0,05$

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache

En décortiquant davantage l'adhérence à la supplémentation selon le nombre d'années écoulées entre l'inclusion et le suivi, aucune différence significative n'a été détectée chez les cas pour la proportion d'enfants adhérents à la supplémentation (86% post-1 an vs. 60% post-2 ans,  $p=0,776$ ) et le taux d'adhérence ( $73 \pm 24\%$  à 1 an vs.  $54 \pm 24\%$  à 2 ans,  $p=0,252$ ). En d'autres mots, que le suivi ait été plus rapproché ou non, cela ne semble pas avoir influencé l'adhérence à la supplémentation, bien que nous remarquons qu'au suivi, l'adhérence soit plus faible.

Chez les enfants-témoins, les proportions d'enfants adhérents à la supplémentation ne différaient pas en fonction de la durée du suivi : 67% post-1 an vs. 100% post-2 ans et 100% post-3 ans,  $p=0,252$ ). Cependant, le taux d'adhérence à la supplémentation tendait à être supérieur chez les enfants SALV dont le temps écoulé entre l'inclusion et le suivi était le plus

long :  $76 \pm 28\%$  à 1 an vs.  $100\%$  à 2 ans,  $p < 0,05$  et  $76 \pm 28\%$  à 1 an vs.  $78 \pm 14\%$  à 3 ans,  $p = 0,061$ .

Enfin, des analyses complémentaires ont été effectuées sur la concentration de 25OHD et le statut nutritionnel en vitamine D des enfants-cas et témoins selon leur adhérence à la supplémentation. D'abord, il n'y a pas de différence significative du taux sanguin de 25OHD entre les cas et les témoins ayant une adhérence à la supplémentation en vitamine D optimale au suivi ( $76 \pm 19$  nmol/L vs.  $60 \pm 20$  nmol/L,  $p = 0,944$ ). Aucune donnée n'a pu être générée selon une adhérence non-optimale puisqu'il n'y avait qu'un seul enfant SALV ayant une adhérence  $< 4$  jours/semaine. Dans le sous-groupe d'enfants ayant une adhérence à la supplémentation optimale, 67% des cas avaient un statut nutritionnel en vitamine D  $\geq 75$  nmol/L vs. 29% des témoins, ce qui n'était pas statistiquement différent ( $p = 0,170$ ). Cependant, parmi le groupe d'enfants ayant une adhérence sous-optimale, plus d'enfants ALV tendaient à avoir un statut nutritionnel en vitamine D optimale (100% cas vs. 0% témoins,  $p = 0,083$ ). Ce résultat est étonnant, toutefois, précisons que le nombre de sujets dans chaque groupe était très petit ( $n = 2$  pour les cas et  $n = 1$  pour les témoins).

Chez les enfants-cas, aucune différence significative n'a été détectée pour le statut nutritionnel en vitamine D selon l'adhérence à la supplémentation: 29% des enfants adhérents avaient une 25OHD  $\geq 75$  nmol/L vs. 100% des enfants non-adhérents,  $p = 0,346$ . Des observations non-significatives ont aussi été obtenues pour l'adhérence à la supplémentation et le statut nutritionnel en vitamine D chez les enfants-témoins.

En comparant les cas et les témoins qui avaient une adhérence optimale à l'inclusion, l'évolution de la 25OHD sérique dans le temps ne différait pas ( $-2 \pm 11$  nmol/L vs.  $-6 \pm 10$  nmol/L,  $p = 0,190$ ). Aucun résultat n'a été généré pour l'adhérence sous-optimale à l'inclusion et l'évolution de la 25OHD, car il n'y avait aucune donnée pour les enfants SALV.

En résumé, le taux sérique de 25OHD ne semble pas avoir évolué selon l'adhérence à la supplémentation en vitamine D, bien qu'il y ait eu peu de données disponibles.

## 9.6. Analyses de corrélation

Dans le but de déterminer les variables à l'étude qui corrélerent avec les gains de la DMO lombaire, la DMO du corps entier et de la DMO<sub>v</sub>, ainsi que leurs scores-Z, nous avons procédé à des analyses de corrélation pour chacun de nos groupes expérimentaux.

### 9.6.1. Enfants ALV

Selon les gains annualisés des mesures osseuses de la DMO lombaire, de la DMO du corps entier, de la DMO<sub>v</sub> et de leurs scores-Z respectifs, des corrélations positives ont été observées avec les mesures anthropométriques, dont principalement la masse maigre et le poids (tableau XIX). Étonnamment, une corrélation inverse a été notée entre la DMO<sub>v</sub> (g/cm<sup>3</sup>) et la masse maigre ( $r=-0,889$ ,  $p<0,01$ ). Une corrélation qui tendait à être significative a toutefois été observée entre la DMO<sub>v</sub> en g/cm<sup>3</sup> et en % et le score-Z du ratio masse maigre/taille (respectivement,  $r=0,427$ ,  $p=0,077$  et  $r=0,443$ ,  $p=0,066$ ). Une corrélation positive a même été notée entre le score-Z de la DMO<sub>v</sub> et ce ratio ( $r=0,470$ ,  $p=0,049$ ). Aucune corrélation n'a été détectée entre les gains annualisés des mesures osseuses et les variables les plus susceptibles d'avoir un impact à ce niveau: la variation (gain ou perte entre l'inclusion et le suivi) des apports totaux en calcium et en vitamine D; les apports totaux en calcium et en vitamine D à l'inclusion et la concentration initiale de 25OHD.

Tableau XIX : Corrélations significatives entre les gains annualisés de mesures osseuses et certaines variables chez les enfants avec l'allergie au lait de vache

Variables annualisées	Variables indépendantes	Corrélation de Pearson ou de Spearman r	p
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	Poids annualisé (kg) (36)	0,526	0,001 <sup>b</sup>
	Masse maigre annualisée (%) (34)	0,534	0,001 <sup>b</sup>
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	Masse grasse annualisée (%) (34)	0,441	0,009 <sup>b</sup>
	Poids annualisé (%) (36)	0,518	0,001 <sup>b</sup>
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (DS)</b>	Masse maigre annualisée (%) (34)	0,323	0,063
	Masse grasse annualisée (%) (34)	0,516	0,002 <sup>b</sup>
	Poids annualisé (kg) (36)	0,378	0,023 <sup>b</sup>
	Poids annualisé (%) (36)	0,435	0,008 <sup>b</sup>
	Score-Z ratio masse maigre/taille annualisé (DS) (18)	0,434	0,072
<b>DMO CE (g/cm<sup>2</sup>)</b>	Poids annualisé (kg) (34)	0,327*	0,059
	Poids annualisé (kg) (34)	0,318*	0,067
<b>DMO CE score-Z (DS)</b>	Poids annualisé (%) (34)	0,295*	0,090
	Masse grasse annualisée (%) (34)	0,359*	0,037 <sup>b</sup>
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	Masse maigre annualisée (kg) (34)	-0,889*	0,000 <sup>b</sup>
	Score-Z ratio masse maigre/taille annualisé (DS) (18)	0,427	0,077
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	Masse maigre annualisée (%) (34)	0,374	0,029 <sup>b</sup>
	Masse grasse annualisée (%) (34)	0,445	0,008 <sup>b</sup>
	Poids annualisé (%) (36)	0,449	0,006 <sup>b</sup>
	Score-Z ratio masse maigre/taille annualisé (DS) (18)	0,443	0,066
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (%)</b>	Masse grasse annualisée (%) (34)	0,392	0,022 <sup>b</sup>
	Score-Z ratio masse maigre/taille annualisé (DS) (18)	0,470	0,049 <sup>b</sup>

\* Test de Spearman

<sup>b</sup> Significatif au seuil  $p < 0,05$ , corrélation bivariée de Pearson ou de Spearman

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse lombaire, DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse volumétrique, DMO CE = densité minérale osseuse du corps entier, DS = déviation standard

## 9.6.2. Enfants SALV

Le tableau XX montre les corrélations avec les gains annualisés de mesures osseuses chez les enfants SALV. Tel qu'observé avec les enfants ayant une ALV, les gains annualisés des mesures osseuses corrént positivement avec les mesures anthropométriques dont

majoritairement le poids et la masse maigre. Tout comme chez les enfants ALV, une corrélation inverse est observée entre le gain annualisé de la DMO<sub>v</sub> et celui de la masse maigre ( $r=-0,873$ ,  $p<0,001$ ), sans toutefois une corrélation avec le ratio masse maigre/taille. Enfin, aucune corrélation n'a été détectée entre les gains annualisés des mesures osseuses et la différence des apports totaux en calcium et en vitamine D, les apports totaux en calcium et vitamine D à l'inclusion et la 25OHD initiale. Toutefois, une corrélation tendait à être positive entre le gain annualisé de la DMO<sub>v</sub> et l'apport total en vitamine D à l'inclusion ( $r=0,460$ ,  $p=0,063$ ). Une corrélation inverse tendait à être significative entre la 25OHD initiale et le gain de la DMO<sub>v</sub> (%).

Tableau XX : Corrélations significatives entre les gains annualisés des mesures osseuses et certaines variables chez les enfants sans allergie au lait de vache

Variables annualisées	Variables indépendantes	Corrélation de Pearson ou de Spearman r	p
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	Taille score-Z annualisée (DS) (19)	0,543	0,016 <sup>b</sup>
	Masse maigre annualisée (%) (17)	0,476	0,053
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	Poids annualisé (%) (19)	0,505	0,027 <sup>b</sup>
	Taille annualisée (%) (19)	0,476	0,039 <sup>b</sup>
	Taille score-Z annualisée (DS) (19)	0,567	0,011 <sup>b</sup>
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	Taille score-Z annualisée (DS) (19)	0,490	0,033 <sup>b</sup>
DMO CE (g/cm <sup>2</sup> )	Poids annualisé (kg) (17)	0,453*	0,068
	Masse maigre annualisée (Kg) (17)	0,522*	0,032 <sup>b</sup>
DMO CE score-Z (DS)	Masse maigre annualisée (Kg) (17)	0,437	0,080
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	Masse maigre annualisée (kg) (17)	-0,873	0,000 <sup>b</sup>
	Apports totaux en vitamine D à l'inclusion (UI) (17)	0,460	0,063
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	Masse maigre annualisée (%) (17)	0,466*	0,060
	25OHD initiale (17)	-0,456*	0,066
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (%)	Masse maigre annualisée (%) (17)	0,574	0,016 <sup>b</sup>
	Masse grasse annualisée (%) (17)	0,537	0,026 <sup>b</sup>
	Poids annualisé (%) (19)	0,518	0,023 <sup>b</sup>

\* Test de Spearman

<sup>b</sup> Significatif au seuil  $p<0,05$ , corrélation bivariable de Pearson ou de Spearman

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse lombaire, DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse volumétrique, DMO CE = densité minérale osseuse du corps entier, DS = déviation standard

### 9.6.3. Mesures osseuses et activité physique

Puisque l'activité physique influence la masse osseuse, nous avons analysé l'effet du type d'activité physique et du temps accordé à l'activité sur la DMO au suivi des deux groupes expérimentaux.

Chez les enfants avec ALV qui pratiquait de la marche, le score-Z de la DMO<sub>v</sub> tendait à être supérieur à celui des enfants qui ne pratiquaient pas la marche ( $-0,0660 \pm 0,3160$  DS vs.  $-0,4310 \pm 1,0423$  DS,  $p=0,056$ ). Aucune différence significative n'a été détectée entre les mesures osseuses chez les enfants qui faisaient du saut à la corde ou de la course. De même que la DMO lombaire et la DMO<sub>v</sub> ne différaient pas en fonction du temps accordé à l'activité physique (<30 minutes, 30-60 minutes, >60 minutes). Aucune différence n'a été détectée pour la DMO du corps entier et son score-Z selon le type d'activité physique et le temps accordé à sa pratique.

Chez les enfants SALV, à l'inverse, aucune différence significative n'a été obtenue entre les mesures osseuses et les enfants qui pratiquaient ou non la marche. Parmi les enfants qui sautaient à la corde, tout comme pour les enfants faisant de la course, le score-Z de la DMO lombaire était supérieur à celui des enfants ne pratiquant pas ces sports, soit  $0,0500 \pm 0,0707$  DS vs.  $-0,435 \pm 0,8746$  DS,  $p<0,05$ . Alors que le score-Z de la DMO du corps entier tendait aussi à être supérieur chez les enfants faisant de la course à pied ( $-0,1882 \pm 0,7801$  DS vs.  $-1,3500 \pm 0,0701$  DS,  $p=0,059$ ), l'inverse est observé pour le saut à la corde, où le score-Z est inférieur parmi les enfants faisant ce sport :  $-1,3500 \pm 0,0701$  DS vs.  $-0,1882 \pm 0,7801$  DS,  $p=0,059$ ). En ce qui concerne le temps alloué à l'activité physique, une tendance a été démontrée entre les enfants qui bougeaient pendant < 30 minutes et ceux bougeant entre 30-60 minutes pour le score-Z de la DMO du corps entier :  $-1,2667 \pm 0,1527$  DS vs.  $-0,0833 \pm 1,0439$  DS,  $p=0,071$ . Le score-Z de la DMO du corps entier tendait aussi à être supérieur chez les enfants faisant du sport pendant plus longtemps, soit >60 minutes ( $-0,1600 \pm 0,6132$  DS) comparativement à <30 minutes ( $-1,2667 \pm 0,1527$  DS,  $p=0,062$ ). Un résultat inverse est noté entre les enfants pratiquant du sport entre 30-60 minutes et ceux en faisant pendant >60 minutes, où la DMO du corps entier était inférieure chez ces derniers :  $0,87 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0,84 \pm 0,04$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0,036$ . Ces résultats pourraient suggérer que la durée optimale de



pratique d'activité physique pour la masse osseuse se situe entre 30 et 60 minutes. Cependant, le score-Z de la DMO<sub>v</sub> lombaire tendait à être supérieur chez les enfants pratiquant le sport pendant plus de 60 minutes comparativement à 30-60 minutes ( $0,3747 \pm 1,4974$  DS vs.  $1,6543 \pm 0,6488$  DS,  $p=0,065$ ). De plus, des différences significatives ont été détectées entre les enfants pratiquant un sport pendant 30-60 minutes vs. >60 minutes, et ce, pour les mesures osseuses suivantes : DMO<sub>v</sub> ( $0,28 \pm 0,06$  g/cm<sup>3</sup> vs.  $0,29 \pm 0,03$  g/cm<sup>3</sup>), score-Z DMO<sub>v</sub> ( $0,0289 \pm 1,5167$  DS vs.  $0,1654 \pm 0,6488$  DS), DMO lombaire ( $0,71 \pm 0,16$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0,70 \pm 0,09$  g/cm<sup>2</sup>) et score-Z DMO lombaire ( $-0,3833 \pm 1,1974$  DS vs.  $-0,3600 \pm 0,6552$  DS). De manière générale, la mesure osseuse et son score-Z sont supérieurs lorsque le temps alloué à l'activité physique est le plus grand.

#### **9.6.4. Gains annualisés des enfants ALV vs. SALV**

D'autres analyses ont été effectuées afin de comparer les gains annualisés des mesures osseuses (DMO lombaire, DMO du corps entier, DMO<sub>v</sub> et leurs scores-Z respectifs) des enfants ALV et SALV selon les variables suivantes colligées à l'inclusion : le statut nutritionnel en vitamine D, l'adéquation des apports en calcium et en vitamine D et les besoins rencontrés en calcium et en vitamine D. Nous avons délibérément sélectionné les variables colligées à l'inclusion, car ce sont ces variables qui ont le plus d'impact sur les gains subséquents de mesures osseuses. Toutefois, tel qu'observé au tableau XXI, aucune différence significative n'a été détectée entre les gains des mesures osseuses des enfants-cas et témoins et ce, en lien avec toutes les variables sélectionnées sauf pour les besoins et l'adéquation en calcium. En effet, le gain de la DMO du corps entier, en g/cm<sup>2</sup> et en % tendait à être inférieur chez les enfants ALV malgré que les besoins en calcium n'aient pas été comblés pour les deux groupes. Pour ce sous-groupe, la DMO du corps entier annualisée des cas comparée aux témoins étaient respectivement de  $0,02 \pm 0,01$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0,03 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup> et  $2,07 \pm 1,01\%$  vs.  $2,76 \pm 2,16\%$ ,  $p=0,070$ . Parmi le sous-groupe d'enfants ayant des apports insuffisants en calcium, des résultats semblables, mais cette fois-ci significatif, sont observés, où les enfants ALV ont eu un gain de DMO du corps entier (g/cm<sup>2</sup> et %) inférieur aux enfants SALV :  $0,02 \pm 0,01$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0,04 \pm 0,04$  g/cm<sup>2</sup> et  $2,06 \pm 1,09\%$  vs.  $4,06 \pm 3,53\%$ ,  $p<0,05$ . À l'inverse, le

score-Z de la DMO du corps entier était significativement supérieur chez les enfants-cas comparé aux témoins ( $0,2272 \pm 0,4649$  DS vs.  $0,0164 \pm 1,1733$  DS  $p < 0,05$ ).

Tableau XXI: Gains annualisés des mesures osseuses des groupes à l'étude selon les variables nutritionnelles colligées à l'inclusion

Mesures osseuses annualisées <sup>a</sup>	n	ALV	n	SALV	p**
<b>Statut nutritionnel en vitamine D insuffisant</b>					
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	18	0,03 ± 0,02	7	0,04 ± 0,02	0,364
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	18	4,56 ± 3,60	7	6,22 ± 2,77	0,399
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	18	0,0135 ± 0,2813	7	0,1121 ± 0,2228	0,638
DMO CE (g/cm <sup>2</sup> )	17	0,00 ± 0,07	7	0,02 ± 0,02	0,445
DMO CE (%)	17	0,09 ± 6,76	7	2,26 ± 2,31	0,445
DMO CE score-Z (DS)	17	0,1823 ± 0,5092	7	0,1875 ± 0,5535	0,502
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	18	0,75 ± 0,23	7	0,66 ± 0,32	0,174
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	18	2,12 ± 4,33	7	4,20 ± 4,94	0,430
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	18	-0,0328 ± 0,3472	7	0,1438 ± 0,3127	0,987
<b>Besoins non-rencontrés en calcium</b>					
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	22	0,03 ± 0,02	7	0,04 ± 0,01	0,179
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	22	5,36 ± 3,37	7	5,88 ± 2,53	0,239
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	22	0,0437 ± 0,2377	7	0,0972 ± 0,2056	0,410
DMO CE (g/cm <sup>2</sup> )	21	0,02 ± 0,01	5	0,03 ± 0,02	0,070
DMO CE (%)	21	2,07 ± 1,01	5	2,76 ± 2,16	0,070
DMO CE score-Z (DS)	21	0,2166 ± 0,4130	5	-0,0204 ± 0,5886	0,785
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	22	0,74 ± 0,20	7	0,68 ± 0,26	0,321
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	22	3,12 ± 4,98	7	3,92 ± 4,31	0,772
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	22	0,0408 ± 0,4200	7	0,1890 ± 0,3452	0,880
<b>Besoins non-rencontrés en vitamine D</b>					
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	33	0,03 ± 0,02	15	0,03 ± 0,02	0,623
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	33	5,27 ± 3,45	15	5,46 ± 3,11	0,373
DMO L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	33	0,0616 ± 0,2561	15	0,0648 ± 0,2410	0,861
DMO CE (g/cm <sup>2</sup> )	32	0,01 ± 0,05	13	0,02 ± 0,02	0,539
DMO CE (%)	32	1,24 ± 4,88	13	2,07 ± 1,68	0,539
DMO CE score-Z (DS)	32	0,2659 ± 0,4724	13	0,0066 ± 0,4840	0,900
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	33	0,72 ± 0,22	15	0,71 ± 0,26	0,453
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (%)	33	2,95 ± 4,81	15	3,32 ± 4,45	0,617
DMO <sub>v</sub> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> score-Z (DS)	33	0,0321 ± 0,3788	15	0,1222 ± 0,3309	0,554

Tableau XXI (suite): Gains annualisés des mesures osseuses des groupes à l'étude selon les variables nutritionnelles colligées à l'inclusion

Mesures osseuses annualisées <sup>a</sup>	n	ALV	n	SALV	p**
<b>Apports inadéquats en calcium</b>					
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	12	0,03 ± 0,02	2	0,04 ± 0,03	0,503
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	12	5,62 ± 2,97	2	7,25 ± 4,85	0,395
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (DS)</b>	12	0,0696 ± 0,2107	2	0,2807 ± 0,3011	0,564
<b>DMO CE (g/cm<sup>2</sup>)</b>	12	0,02 ± 0,01	2	0,04 ± 0,04	0,007 <sup>b</sup>
<b>DMO CE (%)</b>	12	2,06 ± 1,09	2	4,06 ± 3,53	0,007 <sup>b</sup>
<b>DMO CE score-Z (DS)</b>	12	0,2272 ± 0,4649	2	0,0164 ± 1,1733	0,047 <sup>b</sup>
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	12	0,75 ± 0,21	2	0,75 ± 0,08	0,174
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	12	3,05 ± 3,93	2	6,10 ± 6,55	0,363
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (DS)</b>	12	0,0235 ± 0,3753	2	0,3263 ± 0,4083	0,821
<b>Apports inadéquats en vitamine D</b>					
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	23	0,03 ± 0,02	9	0,02 ± 0,02	0,728
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	23	5,42 ± 2,72	9	3,71 ± 2,20	0,412
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (DS)</b>	23	0,0912 ± 0,2051	9	-0,0710 ± 0,1627	0,484
<b>DMO CE (g/cm<sup>2</sup>)</b>	22	0,01 ± 0,06	9	0,02 ± 0,00	0,278
<b>DMO CE (%)</b>	22	0,96 ± 5,88	9	1,91 ± 0,47	0,270
<b>DMO CE score-Z (DS)</b>	22	0,3263 ± 0,5060	9	0,0044 ± 0,4462	0,510
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	23	0,71 ± 0,21	9	0,64 ± 0,24	0,644
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (%)</b>	23	2,75 ± 1,23	9	3,69 ± 3,78	0,666
<b>DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> score-Z (DS)</b>	23	0,0194 ± 0,2655	9	-0,4985 ± 0,2611	0,951

<sup>a</sup> Données présentées en moyenne ± écart-type.

<sup>b</sup> Significatif au seuil  $p < 0,05$

\*\*Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par un test t de Student.

Abréviations : ALV = allergie au lait de vache, SALV = sans allergie au lait de vache, DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse lombaire, DMO<sub>v</sub> L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> = densité minérale osseuse volumétrique, DMO CE = densité minérale osseuse du corps entier, DS = déviation standard

## 10. Discussion

### 10.1. Caractéristiques de la population à l'étude

Notre taille d'échantillon, soit 36 enfants ALV et 19 enfants SALV, est semblable à celle retrouvée dans l'étude de Nachshon *et al.* qui ont comparé 33 hommes et femmes adultes ALV et 24 témoins (158). Nos deux groupes étaient similaires en ce qui a trait à l'ethnie et à l'âge. Notre population à l'étude était composée davantage de garçons que de filles, mais cette différence n'était pas significative. Cette prédominance du sexe masculin n'a pas exercé d'influence importante sur la DMO puisque les sujets étaient prépubères; l'effet du genre sur la DMO ne s'observe qu'à la puberté (5). Les sujets étaient âgés entre 5 et 12 ans, ce qui est similaire à l'étude de Black *et al.* (155) et Goulding *et al.* (159). Par ailleurs, comme la puberté est une phase critique du développement osseux, nous n'avons inclus que des enfants classés comme prépubères selon les stades de Tanner (annexe 2) (171). Certaines études comme celles de Rockell *et al.* (156), Nachshon *et al.* (158) et Goulding *et al.* (159) ont évalué le stade de puberté, mais d'autres n'en ont pas tenu rigueur dans leurs analyses, malgré de grands intervalles d'âge qui pouvaient englober plusieurs stades pubertaires: 5-14 ans (154), 8-17 ans (157) et 2-20 ans (160).

L'activité physique, un facteur influençant la densité osseuse, a été évaluée et nos deux groupes ne différaient pas d'un point de vue statistique. Toutefois, cette variable a été mesurée à l'aide de deux questions où les enfants auto-rapportaient leur type d'activité et le temps qui y était consacré. Peu d'études ont tenu compte de cette variable, à l'exception de celle de Rockell *et al.* (156) et de Nachshon *et al.* (158) qui ont noté le temps d'exercices par semaine via un questionnaire. Il est aussi connu que la prise de glucocorticoïdes, surtout par voie orale, affecte négativement la densité osseuse. En effet, les corticoïdes agissent directement sur les deux principales populations cellulaires de l'os, soit les ostéoclastes et les ostéoblastes. En conséquence, la résorption osseuse est intensifiée, au détriment de la formation osseuse, entraînant un déséquilibre du processus de remodelage osseux (14). L'os s'en trouve fragilisé, ce qui augmente les risques de fractures. De plus, chez les enfants, ceci peut résulter en un PMO diminué (14). Ces effets dommageables sont beaucoup plus rapportés aux corticoïdes oraux que ceux pris par voie nasale, bronchique et topique, les formes les plus consommées

par notre échantillon d'enfants (180). Les corticoïdes sont fréquemment prescrits chez des enfants avec allergies alimentaires qui souffrent d'autres maladies atopiques tels l'asthme ou l'eczéma. D'ailleurs, davantage d'enfants avec ALV avaient un antécédent d'eczéma. Néanmoins, aucune différence significative n'était présente entre nos deux groupes à l'étude pour ce qui est de la prise de corticoïdes chronique et dans la dernière année précédant l'inclusion et le suivi, ce qui représente un atout à cette étude puisque les groupes demeuraient comparables à ce niveau.

À l'inclusion, les mesures anthropométriques des enfants ALV étaient semblables à celles des enfants SALV. Seul le poids tendait à être inférieur chez les enfants ALV. Il a déjà été rapporté dans la littérature que les enfants ALV ont un poids plus petit comparativement à des enfants qui n'ont pas d'ALV (153, 166, 168). Toutefois, dans ces études, les enfants ont moins de 5 ans. Dans des études portant sur des populations plus âgées (2,5-20 ans, 3-10 ans), aucune différence n'a été détectée entre le poids d'enfants qui évitaient le lait et celui du groupe contrôle composé d'enfants consommant du lait et ses produits dérivés (155, 160). Toutefois, le nombre d'allergies et le type d'allergies, particulièrement l'ALV, semblent être des déterminants qui affectent négativement la croissance (153, 167). La présence d'allergies multiples a pu être facteur contribuant dans notre étude puisque 91% de nos enfants ALV étaient polyallergiques contre 73% des contrôles. Finalement, les apports nutritionnels exercent certainement un impact non-négligeable sur la croissance des enfants ALV, où il est rapporté que ces derniers ont des apports énergétiques et protéiques inférieurs par rapport à un groupe d'enfants sans allergies (164, 165, 168). Comme nous n'avons pas quantifié les apports alimentaires, autres que ceux en calcium et en vitamine D, dans le cadre de notre étude, nous ne pouvons déterminer si des apports alimentaires différents peuvent expliquer la tendance des enfants ALV à avoir un poids plus faible.

Toutefois, en termes de gain annualisé, aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes à l'étude, et ce, pour toutes les mesures anthropométriques. Ces similitudes anthropométriques entre nos deux groupes demeurent une force de notre étude puisque des différences de taille et de masse maigre à l'inclusion auraient pu influencer la trajectoire de la densité osseuse.

En résumé, outre la présence de l'ALV, nos deux groupes expérimentaux étaient relativement homogènes en termes de variables pouvant exercer une influence sur la santé

osseuse. Ils étaient tous prépubères, présentaient des caractéristiques et des paramètres anthropométriques comparables, rapportaient un niveau d'activité physique équivalent et prenaient des corticoïdes en proportions similaires. Par contre, une plus grande proportion d'enfants ALV avaient été allaités exclusivement, et ce, pendant plus longtemps. L'allaitement était traditionnellement recommandé pour prévenir le développement des allergies alimentaires. Comme l'ALV est souvent la première allergie à survenir, les mamans étaient alors très motivées à allaiter pour prévenir d'autres allergies alimentaires, ce qui peut expliquer le pourcentage plus élevé du taux d'allaitement chez nos enfants avec l'ALV. Alors qu'une étude n'a pas trouvé de corrélation entre la DMO à l'âge de 4 ans et le temps d'allaitement (181), il semble que la DMO à la colonne vertébrale et le corps entier à l'âge de 8 ans soit supérieure chez les enfants qui avaient été allaités pendant plus de 3 mois (182) alors qu'à l'âge de 16 ans cette association a aussi été observée chez ceux ayant été allaités pendant plus de 25 jours (183).

## 10.2. Évolution de la densité osseuse

Notre première hypothèse était qu'il y aurait une augmentation de la DMO/DMO<sub>v</sub> chez les enfants ALV durant la période de suivi, puisque ces enfants sont en croissance, mais que ce gain demeurerait inférieur à celui des enfants témoins.

Le gain minimal et maximal de la DMO<sub>v</sub> lombaire chez les cas a été respectivement de -3,87% et de 16,48% alors que chez les témoins, il a été respectivement de -6,05% et de 10,73%. Pour les cas et les témoins, le gain moyen de DMO<sub>v</sub> a été respectivement de  $2,70 \pm 4,71\%$  et de  $3,39 \pm 4,30\%$ . Ainsi, nous notons qu'il y a effectivement eu un gain de la DMO<sub>v</sub> chez les cas, ce qui va dans le même sens que notre hypothèse initiale. Cependant, aucune différence significative n'a été obtenue entre les gains annualisés de la DMO<sub>v</sub> des cas et des témoins, ce qui va à l'encontre de notre hypothèse. Ces résultats indiquent que les enfants ALV ont gagné autant de DMO<sub>v</sub> que les enfants qui ont des allergies alimentaires autres que celle au lait de vache. Toutefois, les enfants ALV ont suivi leur trajectoire et n'ont pas gagné davantage de masse osseuse que les enfants SALV; nous n'assistons donc pas à un phénomène de rattrapage, du moins durant cette période de suivi. La DMO<sub>v</sub> des enfants ALV demeurerait inférieure aux témoins, malgré qu'il n'y ait pas eu de différence significative. De plus, malgré

que la moyenne des gains soit semblable entre les cas et les témoins, plus d'enfants ALV ont connu une baisse de leur score-Z de DMO<sub>v</sub> comparativement aux enfants SALV (44% vs. 21%), une différence qui tendait à être significative. Ces résultats soulèvent des questions quant à l'atteinte du PMO et des effets à long terme de cette évolution osseuse chez les enfants ALV. Le fait qu'il n'y ait pas de rattrapage de la DMO<sub>v</sub> ni même de la DMO lombaire et du corps entier, suggère la possibilité d'un PMO réduit, de l'atteinte d'une DMO<sub>v</sub> et d'une DMO plus faible à l'âge adulte et d'un risque de fractures plus élevé. Par ailleurs, l'étude de Nachshon *et al.* a démontré qu'à l'âge adulte, la DMO lombaire des sujets ayant une ALV persistante était significativement réduite par rapport au groupe contrôle et qu'en plus, une plus grande proportion des sujets avec l'ALV démontrait de l'ostéoporose (27% vs. 0% dans le groupe contrôle) (158). Bien que nous ne pouvons exclure la possibilité que les enfants ALV puissent éventuellement rattraper les enfants SALV au fil des ans, les résultats de l'étude de Nachshon *et al.* laissent plutôt sous-entendre que ces enfants suivront leur propre trajectoire osseuse et que celle-ci demeurera inférieure aux enfants n'ayant pas d'allergie persistante au lait. Enfin soulevons que dans notre étude, le score-Z de la DMO du corps entier des enfants-cas au suivi tendait à être inférieur à celui des enfants-témoins :  $-0,4917 \pm 0,6451$  DS vs.  $-0,3105 \pm 0,8219$  DS,  $p=0,078$ . Le score-Z de la DMO du corps entier des enfants ALV est demeuré plus faible, malgré le fait qu'une plus grande proportion d'enfants SALV ait connu une baisse de leur score-Z. Tous ces résultats illustrent qu'une évaluation de la santé osseuse dès un jeune âge pourrait être indiquée.

Nous nous sommes questionnés à savoir si un changement de l'activité physique ou de la prise de corticoïdes pourraient être des facteurs expliquant l'absence de rattrapage de la DMO chez les enfants ALV. Au suivi, moins d'enfants-cas ont pratiqué la marche, mais une légèrement augmentation a été observée pour la proportion d'enfants faisant du saut à la corde, alors qu'il n'y pas eu de changement pour la course à pied. D'ailleurs, les sports d'impact comme le saut à la corde sont particulièrement favorables à la masse osseuse de la colonne lombaire (3). Chez les cas, aucune différence significative n'a été détectée entre les mesures osseuses selon le sport pratiqué et en fonction du temps alloué à l'activité physique. Ainsi, ni un changement du type d'activité, ni une baisse du temps imparti à la pratique de l'activité physique ne peut expliquer l'absence du rattrapage de la DMO chez les enfants ALV. En ce qui concerne la prise de corticoïdes, entre l'inclusion et le suivi, aucun changement significatif

n'a été observé pour la prise de corticoïdes topiques, mais plus d'enfants (proportion augmentée de 3%) ont pris des corticoïdes nasaux et moins d'enfants ont pris des corticoïdes bronchiques (proportion diminuée de 9%). Il est connu que la prise de corticoïdes nuit à la santé osseuse, mais il est peu probable que ces changements expliquent l'absence du rattrapage de la DMO. D'autant plus que l'impact négatif sur la santé osseuse est plus rapporté avec les corticoïdes oraux pour lesquels nous n'avions pas de données (180).

Dans l'étude transversale initiale (169), qui regroupait les mêmes sujets à l'étude, les groupes étaient constitués de 52 enfants-cas et 29 enfants-témoins. Les résultats ont démontré que les enfants ALV avaient une DMO lombaire, un score-Z de la DMO lombaire et une DMO<sub>v</sub> significativement inférieurs au groupe contrôle. Au suivi, puisque plusieurs sujets ont soit refusés ou été exclus pour divers motifs, la population à l'étude n'était constituée que de 36 enfants-cas et 19 enfants-témoins, ce qui représente des taux de suivi de 69% chez les enfants ALV et de 66% chez les enfants SALV. Ces taux de suivi sont inférieurs à celui documenté dans une étude longitudinale comparable portant sur la densité osseuse. Ainsi, dans l'étude de Rockell *et al.* menée auprès de jeunes enfants (5-12 ans) évitant le lait, le taux de suivi, après 2 ans, était de 92% (156). Le profil de nos enfants exclus a donc pu biaiser les résultats. Pour les sujets dont les parents ont refusé le suivi, nous ne connaissions pas leur profil osseux, anthropométrique, alimentaire et autre (médication, activité physique) au moment de la reprise de contact; leur exclusion peut donc avoir contribué à atténuer les différences entre nos 2 groupes. Toutefois, lorsque nous comparons les données à l'entrée dans l'étude transversale des participants ALV exclus (n=4) vs. inclus (n=36), aucune différence significative n'a été obtenue pour toutes les variables à l'étude à l'exception du poids, où les enfants exclus avaient en moyenne un poids supérieur aux enfants inclus ( $28,80 \pm 14,21$  vs.  $20,66 \pm 4,15$ ,  $p < 0,01$ ).

Chez les enfants SALV, quelques différences significatives ont été notées entre les participants exclus (n=10) et inclus (n=19) pour l'eczéma (89% vs. 47%,  $p < 0,05$ ), la proportion d'enfants rencontrant les besoins en calcium (100% vs. 59%,  $p < 0,05$ ), la proportion d'enfants supplémentés en calcium (0% vs. 35%,  $p < 0,05$ ) et en vitamine D (10% vs. 47%,  $p < 0,05$ ), le saut à la corde (40% vs. 67%,  $p < 0,05$ ) et le sexe (plus de filles parmi les exclus,  $p < 0,05$ ). De plus, une tendance a été obtenue pour l'asthme (44% exclus vs. 80% inclus,



$p=0,074$ ), la prise de corticoïdes nasales chronique (22% exclus vs. 60% inclus,  $p=0,072$ ) et les apports totaux en vitamine D ( $289 \pm 126$  UI exclus vs.  $380 \pm 178$  UI,  $p=0,081$ ).

En résumé, chez nos enfants ALV, le profil des exclus est assez semblable aux inclus d'un point de vue osseux et sur toutes les variables pouvant influencer la santé osseuse. À l'inverse, chez nos enfants SALV, alors que les mesures osseuses des sujets exclus ne diffèrent pas de celles des sujets inclus, plusieurs différences ou tendances subsistent au niveau du profil médical, nutritionnel et autre (sport pratiqué), toutes des variables pouvant influencer la trajectoire osseuse. Enfin, soulignons que même s'il n'y a pas eu de différences significatives entre les exclus vs. inclus à l'entrée dans l'étude transversale pour les mesures osseuses des enfants ALV et SALV, de même que pour d'autres variables, cela n'exclut pas la possibilité que les enfants dont les parents ont refusé le suivi aient évolué différemment des participants entre l'inclusion et le suivi, et que cela peut avoir biaisé nos résultats.

Outre ce facteur, la diminution non-négligeable de la taille de notre échantillon a certainement affaibli notre puissance statistique à détecter des différences significatives entre nos deux groupes à l'inclusion, au suivi et au niveau des gains annualisés de mesures osseuses.

Seules deux études ont documenté le statut osseux dans un contexte d'ALV; l'une a été réalisée chez des enfants (157) et l'autre chez des adultes (158). Dans l'étude de Jensen *et al.* (157), où la cohorte était composée d'aussi peu que 9 enfants maintenant une diète d'éviction du lait de vache depuis plus de 4 ans, le score-Z de la DMO du corps entier des enfants était significativement inférieure à 0, suggérant donc que la DMO du corps entier de ces enfants était sous les valeurs de référence issues de données locales provenant de cohortes d'enfants et d'adolescents caucasiens d'origine danoise. Dans l'étude de Nachshon *et al.* menée auprès d'adultes, la DMO lombaire des sujets ALV depuis l'enfance était significativement inférieure au groupe contrôle (158). Dans ces études, une différence significative a été obtenue entre les cas et témoins malgré des échantillons de tailles inférieures (157) et similaires (158) à la nôtre. Il demeure toutefois que ces deux études sont de nature transversale et aucun suivi longitudinal n'a été effectué.

À notre connaissance, une seule étude a effectué un suivi longitudinal de la santé osseuse d'enfants évitant volontairement le lait pour diverses raisons allant d'une aversion (6%), à la présence de symptômes gastro-intestinaux (32%), nasaux (18%), respiratoires

(12%) ou autres (6%) liées à la consommation de lait. Ainsi, l'étude de Rockell *et al.* a réévalué les mesures osseuses d'enfants évitant le lait (n=46) 2 ans après la collecte initiale des données (156). Au suivi, plusieurs enfants avaient réintroduit le lait et seuls 5 enfants s'abstenaient de consommer du lait, bien que parmi ceux-ci 65% avaient quand même des apports de 150ml et moins par jour. En réalité, très peu d'enfants étaient de réels abstinents. Les résultats démontraient qu'entre l'inclusion et le suivi, le score-Z de la DMO à la colonne vertébrale L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> et du corps entier se sont dégradés, mais que celui la DMO<sub>v</sub> s'est légèrement améliorée. Toutefois, les résultats n'ont pas été comparés à un groupe contrôle et les sujets à l'étude englobaient des enfants prépubères et pubères, ce qui limite les comparaisons avec les résultats de notre étude. De plus, la DMO a été mesurée sur un modèle de DXA (Lunar DPX-L) différent du nôtre, ce qui peut causer une variabilité dans les résultats (184).

La DMO est calculée en faisant le ratio entre le CMO (en grammes) et la surface osseuse, il s'agit donc d'une mesure surfacique qui ne tient pas compte de l'épaisseur de l'os. Chez l'enfant, elle est donc grandement influencée par la taille. En effet, chez les enfants de plus petite taille, caractérisés par des os plus courts, la DMO tend à être plus faible (6). D'ailleurs, dans l'étude de Jensen *et al.* (157), les auteurs ont expliqué la DMO plus faible retrouvée chez les enfants maintenant la diète d'éviction de produits laitiers par une taille pour l'âge significativement plus petite. Dans notre étude, à l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la taille en valeur absolue ou pour son score-Z. De plus, le gain de la taille, exprimé en centimètres, % ou score-Z, n'était pas différent entre les cas et les témoins, ce qui indique une croissance similaire. Afin de contrôler le biais induit par la taille de l'enfant et de ses os sur la DMO, la DMO<sub>v</sub> est une mesure qui est préconisée, car elle tient compte du volume de l'os et n'est pas influencée par la taille. Toutefois, même avec cette mesure, le gain de la DMO<sub>v</sub> des enfants ALV était très similaire au gain des enfants SALV.

Il est aussi connu que l'apport protéique influence positivement la DMO. L'effet des protéines sur la santé osseuse a d'abord été investigué, sachant qu'elles augmentent l'excrétion urinaire de calcium (46). Alors qu'aucune étude ne semble avoir été réalisée en pédiatrie, chez les personnes âgées, une faible consommation de protéines est plutôt associée à une plus grande perte de densité osseuse (fémur et colonne vertébrale) (185). À l'inverse, une consommation importante de protéines n'aurait pas d'impact négatif sur la DMO chez cette

population. Plusieurs autres études semblent appuyer le rôle positif des protéines sur la DMO puisque les acides aminés qui les composent sont nécessaires au maintien d'une structure osseuse optimale (186). En outre, l'ingestion d'acides aminés stimule la production et la sécrétion de *l'insulin-like growth factor* (IGF-1), une hormone ayant des effets osseux anaboliques en favorisant le travail des ostéoblastes et en stimulant l'absorption intestinale de calcium (186). Or, notre questionnaire de fréquence alimentaire, qui ne ciblait que les apports habituels en calcium et en vitamine D, ne nous permettait pas de quantifier les apports protéiques de nos groupes à l'étude. Si les enfants ALV ont eu un apport protéique semblable à celui des enfants SALV, ceci pourrait expliquer pourquoi leur gain de DMO ne différait pas d'un groupe à l'autre. Dans la littérature, la plupart des études rapportent cependant des apports protéiques diminués chez les enfants évitant le lait (164, 165, 168). Il pourrait être intéressant d'investiguer l'apport protéique de nos deux groupes expérimentaux et de voir si celui-ci corrèle avec les mesures osseuses.

Puisque nous n'avons pas de groupe contrôle incluant des enfants en santé sans allergie, il nous apparaissait intéressant de comparer nos résultats bruts de DMO et de DMO<sub>v</sub> lombaires à des valeurs de référence colligées chez des enfants en santé (172). En utilisant l'âge moyen de nos enfants au suivi qui était de  $8,22 \pm 1,68$  ans à titre de catégorie d'âge de référence, la valeur de référence moyenne pour les deux sexes pour la DMO lombaire était de  $0,733 \pm 0,085$  g/cm<sup>2</sup>. Celle-ci était supérieure à la DMO lombaire moyenne de nos cas et de nos témoins qui était respectivement de  $0,644 \pm 0,077$  g/cm<sup>2</sup> et de  $0,693 \pm 0,111$  g/cm<sup>2</sup>. Dans l'étude de Rockell *et al.*, pour une population de 46 Caucasiens néo-zélandais (âge moyen de 8,1 ans) qui évitaient le lait, la DMO lombaire moyenne était de  $0,67 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup> (156). Cette valeur était supérieure à la DMO de nos enfants ALV, mais demeuraient inférieurs à la DMO de nos enfants-témoins ainsi qu'aux valeurs de référence. L'étude de Rockell *et al.*, a aussi mesurée la DMO du corps entier, dont la moyenne était de  $0,85 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup>, ce qui est une fois de plus supérieure à la valeur de nos cas qui était de  $0,81 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup>, mais s'avère aussi supérieure à celle de nos témoins qui était de  $0,84 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup> (156). Rappelons toutefois que les données issues de modèles différents de DXA ne peuvent être comparées. Aucune étude portant sur l'ALV chez les enfants n'a comparé la DMO de la colonne vertébrale ou du corps entier à un groupe contrôle.

Pour la DMO<sub>v</sub>, la valeur de référence était de  $0,287 \pm 0,034 \text{ g/cm}^3$  comparativement à  $0,267 \pm 0,031 \text{ g/cm}^3$  (cas) et  $0,287 \pm 0,042 \text{ g/cm}^3$  (témoins). Nos résultats de DMO<sub>v</sub> des enfants ALV étaient donc inférieurs aux valeurs de référence pour des enfants en santé du même âge, alors que pour les enfants SALV, la DMO<sub>v</sub> était semblable aux valeurs de référence.

Les valeurs de référence utilisées proviennent toutefois d'une cohorte d'enfants européens (néerlandais) qui diffèrent d'un point de vue génétique et anthropométrique des enfants nord-américains. Les DMO différentes peuvent être le résultat de population de tailles différentes. Ces différences pourraient donc expliquer pourquoi la DMO lombaire des enfants ALV et SALV est inférieure aux valeurs de référence. Il est justifié d'utiliser ces valeurs de référence pour la DMO<sub>v</sub>, puisque ce sont les seules qui existent à ce jour. De plus, la DMO<sub>v</sub> corrige pour la taille des populations. Puisqu'aucune donnée de référence pour la DMO lombaire L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (la plupart étant L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> ce qui couvre une plus grande surface et qui est mesuré par l'appareil de marque Hologic) n'a été retrouvée spécifiquement dans la littérature pour des enfants nord-américains, caucasiens et âgés en moyenne de 8 ans, il nous est impossible de comparer la DMO lombaire de notre échantillon à une population d'enfants sains nord-américains. Il en est de même pour la DMO du corps entier, où toutes les variables, pour une population semblable à la nôtre, ont été mesurées à partir d'un appareil de marque Hologic (7). Les valeurs ne peuvent donc pas être comparées puisque d'un modèle d'appareil à l'autre une variabilité est observée (187). Cela dit, le score-Z de la DMO demeure la valeur la plus juste pour fin comparative, puisqu'elle a été calculée à partir de valeurs de DMO d'enfants sains. Le score-Z de nos cas comme de nos témoins étaient négatifs, autant pour la DMO lombaire ( $-0,6923 \pm 0,6792 \text{ DS}$  et  $-0,3842 \pm 0,8388 \text{ DS}$  respectivement) que du corps entier ( $-0,4917 \pm 0,6451 \text{ DS}$  vs.  $-0,3105 \pm 0,8219 \text{ DS}$  respectivement), ce qui nous indique que les DMO de nos sujets étaient en moyenne inférieurs aux DMO de référence. La moyenne du score-Z de la DMO lombaire de notre population entière étant de  $-0,5860 \pm 0,7453 \text{ DS}$ , et celle du corps entier de  $-0,4011 \pm 0,7335 \text{ DS}$ , il y a donc une différence d'environ 0,5 DS par rapport à la population générale. Toutefois, il est important de souligner que cette différence pourrait diminuer (plutôt qu'augmenter) à la puberté et l'adolescence, qui sont des périodes intenses de formation osseuse où 25% du PMO est atteint (6). Ceci souligne l'importance d'optimiser les

apports en calcium et en vitamine D avant et pendant cette période d'accrétion osseuse rapide, où ces nutriments sont très importants.

Il demeure intéressant de constater que nos enfants SALV présentent une DMO inférieure aux valeurs de référence. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces enfants souffrent d'allergies alimentaires et de maladies atopiques, prennent des corticoïdes et peuvent avoir des apports alimentaires sous-optimaux. Tous ces facteurs peuvent influencer négativement la santé osseuse des enfants SALV.

### **10.2.1. Corrélations des mesures osseuses**

Les gains des mesures osseuses des enfants ALV et SALV corrélaient significativement avec le poids et la masse maigre, ce à quoi nous nous attendions. En effet, une forte association positive entre la masse maigre et la densité osseuse a préalablement été démontrée chez les enfants (7). Enfin, une corrélation inverse entre la DMO<sub>v</sub> et la masse maigre a été obtenue pour les deux groupes à l'étude. Une telle association n'a pas été notée dans la littérature. Ce résultat est surprenant et difficilement explicable, puisque l'inverse est plutôt attendu. Cependant, une corrélation positive et significative a été notée chez les enfants cas entre le gain de score-Z de la DMO<sub>v</sub> et celui du score-Z du ratio masse maigre/taille. Des tendances de corrélation ont aussi été observées entre le gain de score-Z de ce ratio et ceux de la DMO<sub>v</sub> (en valeur absolue et en %). Le ratio masse maigre/taille permet un ajustement des mesures anthropométriques puisqu'une personne plus grande a plus de masse maigre (188). De plus, comme la DMO<sub>v</sub> est une mesure qui corrige pour la taille, la corrélation entre cette variable osseuse et le score-Z du ratio soutient davantage le lien positif entre la masse maigre et la masse osseuse. Ce lien positif est aussi démontrée par la corrélation significative entre le gain de score-Z de la DMO du corps entier et celui de la masse maigre en % ( $r=0,359$ ,  $p=0,037$ )

Aucune corrélation n'a été détectée en ce qui concerne les gains de mesures osseuses lombaires et les variables suivantes colligées à l'inclusion : apports totaux en calcium et en vitamine D et taux sérique de 25OHD. Toutefois et de manière surprenante, nous avons trouvé une tendance à une corrélation inverse entre la 25OHD initiale et le gain de la DMO<sub>v</sub> (%) chez les enfants SALV. Des associations positives ont été observées entre une 25OHD < 25 nmol/L de jeunes filles finlandaises prépubères (stade de puberté 1-2) et la DMO<sub>v</sub>, mais au radius

distal et au tibia (189). Ces résultats ont toutefois été obtenus par tomодensitométrie et aucune mesure lombaire n'a été effectuée. Bien qu'une association entre la 25OHD et la DMOv à différents sites ne soit pas toujours significative, aucune corrélation négative n'a été notée dans la littérature et celle-ci demeure difficilement explicable (190).

Les différences des apports totaux en calcium et en vitamine D entre l'inclusion et le suivi n'étaient pas non plus associées avec nos gains de mesures osseuses. Dans l'étude de Rockell *et al.*(156), aucune corrélation n'a été détectée entre l'apport en calcium au suivi et la DMO à la colonne vertébrale chez les enfants évitant le lait.

Parmi un sous-groupe de notre population, soit ceux qui, à l'inclusion, ne rencontraient pas leurs besoins en vitamine D ou en calcium; ceux qui avaient des apports inadéquats en calcium et en vitamine D ou encore ceux qui avaient un statut nutritionnel en vitamine D sous-optimal, aucune différence significative entre les groupes n'a été obtenue pour le gain des mesures osseuses à l'exception du calcium. Le gain de la DMO du corps entier des enfants ALV tendait à être inférieur parmi le sous-groupe ne rencontrant pas leurs besoins en calcium, mais significativement inférieur parmi le sous-groupe ayant des apports inadéquats en calcium. À l'inverse, parmi ce même sous-groupe d'enfants ayant des apports insuffisants en calcium, ce sont les enfants SALV qui avaient significativement un plus faible score-Z de la DMO du corps entier. Ces résultats laissent croire que les mesures osseuses du corps entier des enfants ALV pourraient être plus affectées par le calcium. Or, il semble que les enfants SALV soient aussi touchés que les enfants ALV. Il est à se questionner si un autre facteur, commun aux deux groupes, n'influencerait pas leur masse osseuse. Il aurait été intéressant ici de mesurer l'apport protéique de nos deux groupes à l'étude.

### **10.3. Statut nutritionnel en vitamine D**

Dans l'étude actuelle, nous avons contrôlé l'effet de l'ensoleillement sur les niveaux sanguins de 25OHD en réalisant les prélèvements sanguins durant les mois d'octobre à avril inclusivement. Ainsi, les niveaux mesurés de 25OHD reflètent essentiellement les apports en vitamine D et la mobilisation des réserves de l'organisme. Chez les enfants ALV, une baisse significative des niveaux de 25OHD a été observée au cours du suivi, ceux-ci passant de  $71 \pm 19$  nmol/L à  $58 \pm 22$  nmol/L, ce qui va à l'encontre de notre hypothèse initiale qui stipulait

que les enfants ALV connaîtraient une amélioration de leur statut nutritionnel en vitamine D au cours du suivi. Notre hypothèse initiale était basée sur les conseils nutritionnels en matière d'alimentation et de supplémentation en vitamine D donnés au temps initial aux enfants ne rencontrant pas leur besoin en ce nutriment. Nous nous attendions donc à ce que les apports en vitamine D s'améliorent, favorisant ainsi un meilleur statut nutritionnel en vitamine D. Or, cette baisse concorde avec la diminution significative de la proportion d'enfants supplémentés en vitamine D et adhérents à la supplémentation. Toutefois, le taux de 25OHD ne semble pas avoir évolué selon le taux d'adhérence à la supplémentation, où, autant chez les enfants-cas que témoins, le statut nutritionnel en vitamine D ne différait pas selon si les enfants étaient adhérents ou non à leur supplément de vitamine D. Par contre, une corrélation positive ( $r=0,562$ ,  $p<0,05$ , résultats non-montrés) a été observée entre la concentration de 25OHD au suivi des enfants ALV et l'apport en vitamine D provenant de la supplémentation (un reflet des 3 derniers mois) au suivi. Malgré cette baisse des niveaux circulants de 25OHD, les cas ne différaient pas des témoins tant à l'inclusion qu'au suivi. Outre les apports alimentaires, les saisons sont un facteur pouvant avoir contribué au changement négatif du taux sérique en 25OHD. En effet, à l'inclusion, 33% des enfants ALV ont été vus en hiver (période où la concentration de 25OHD est normalement plus basse), alors qu'au suivi, 42% des enfants ont été vus au cours de cette saison. Cette augmentation de la proportion d'enfants vus à l'hiver pourrait expliquer la baisse des niveaux de 25OHD qui a été observée chez les enfants ALV.

Dans le cadre de *L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé* de 2007 à 2009, 51,4% des Canadiens âgés de 6 à 11 ans avaient un taux insuffisant en vitamine D ( $<75$  nmol/L) et la prévalence d'insuffisance était plus élevée en hiver (85, 86). Dans notre étude, la proportion des enfants ALV ayant un statut non optimal en vitamine D a augmenté de 50% à 68% lors du suivi alors que chez les enfants SALV, ce pourcentage est passé de 56% à 70%. Soulignons de plus que parmi nos enfants ALV, une baisse significative de la proportion d'enfant ayant un statut nutritionnel optimal en vitamine D a été notée entre l'inclusion et le suivi (50% vs. 32%,  $p<0,05$ ). Cette diminution concorde avec la diminution significative du taux de 25OHD et de la proportion d'enfants supplémentés en vitamine D.

Dans une étude française, 33,5% des 316 enfants de 0-15 ans avaient un statut nutritionnel  $<30$  nmol/L (191). La proportion d'enfants âgés de 5-10 ans ayant une déficience en vitamine D (32%) était significativement plus élevée parmi ceux qui n'étaient pas

supplémentés. Parmi nos sujets, 92% des enfants qui n'étaient pas supplémentés en vitamine D avaient un statut nutritionnel insuffisant en 25OHD (<75nmol/L) comparativement aux enfants supplémentés (47%;  $p<0,05$ ).

## **10.4. Apports nutritionnels**

### **10.4.1. Apports en calcium**

Au terme du suivi, l'apport moyen total en calcium des enfants ALV était de 967 mg alors que celui des enfants SALV était de 1149 mg par jour. Les enfants SALV présentaient des apports en calcium semblables à ceux des enfants canadiens âgés de 4-8 ans (1076 mg) évalués lors de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC), cycle 2.2, volet nutrition (52). Selon les données de l'étude *NHANES* 2009-2010, l'apport moyen journalier total en calcium des enfants (6-11 ans) était de 1063 mg (84). Bien que l'apport moyen des enfants ALV fût inférieur à celui des enfants SALV, il n'y avait pas de différence significative entre nos deux groupes à l'étude. Une étude a également rapporté une absence de différence significative entre les apports en calcium d'un groupe de jeunes enfants ALV ( $n=18$ ) et un groupe contrôle ( $n=20$ ) (165). Dans cette étude, l'apport moyen des enfants avec ALV (910 mg/jour) était d'ailleurs semblable à celui de notre cohorte, la majorité provenant de la supplémentation, ce qui n'était pas le cas de nos enfants.

Selon les données de l'étude *NHANES* de 2003-2006, 29% des garçons et 26% des filles âgés de 4 à 8 ans prenaient un supplément de calcium (58). Ces résultats sont similaires à notre population témoin, où 32% des enfants étaient supplémentés en calcium. Davantage d'enfants ALV, soit 48%, étaient supplémentés en calcium, ce à quoi nous nous attendions. En raison de l'ALV, ces enfants sont limités dans leurs apports alimentaires en calcium, ce qui explique pourquoi une plus grande proportion se tourne vers la supplémentation comme source alternative de ce nutriment. En effet, l'apport en calcium provenant de la supplémentation était significativement supérieur chez nos enfants-cas comparativement aux témoins ( $140 \pm 239$  mg vs.  $38 \pm 61$  mg,  $p<0,05$ ).

L'une de nos hypothèses était que l'apport total en calcium des enfants ALV augmenterait au suivi. En effet, à l'inclusion, suite à la rencontre avec la nutritionniste responsable de la collecte des données, des recommandations tant au niveau alimentaire que



de la supplémentation ont été données aux enfants qui ne rencontraient pas leur besoin nutritionnel et ce, dans le but d'augmenter les apports. Malgré ces conseils, aucun changement significatif de l'apport total en calcium n'a été noté chez les enfants ALV. Dans l'étude de Rockell *et al.*, malgré le fait que plusieurs enfants aient réintroduit le lait entre l'initiation de l'étude et le suivi 2 ans plus tard, l'apport moyen quotidien en calcium a augmenté significativement de 180 mg, mais est demeuré sous les recommandations (156). Dans notre étude, alors qu'il y avait plus d'enfants supplémentés en calcium entre l'inclusion et le suivi, l'adhérence à la supplémentation, elle, a diminué de manière significative, ce qui peut expliquer pourquoi les apports totaux en calcium à l'inclusion et au suivi ne différaient pas significativement. Ces résultats démontrent l'importance d'un suivi nutritionnel à long terme, afin d'assurer le maintien des apports alimentaires et de la supplémentation chez cette population à risque. D'ailleurs, une étude a démontré que les apports des enfants ayant reçu des conseils nutritionnels (nombre de suivis non spécifié) se rapprochaient davantage des recommandations nutritionnelles en calcium et en vitamine D (167). Dans l'étude randomisée contrôlée de Consenza *et al.*, les enfants n'ayant eu qu'un seul suivi nutritionnel (sans supplémentation), portant sur le comportement et les choix alimentaires ont augmenté, après 4 mois, leurs apports en calcium au même titre que les enfants qui ont eu le suivi nutritionnel et reçu un supplément pendant la même période de temps (192). Toutefois, comme nos enfants ont également eu une rencontre avec une nutritionniste et que malgré les conseils nutritionnels donnés, aucune augmentation notable des apports en calcium n'a été observée, ceci souligne la nécessité d'un suivi nutritionnel régulier et fréquent.

Une baisse significative de la proportion d'enfants ALV rencontrant leur besoin en calcium (selon l'ANR) a été notée malgré qu'il n'y ait pas eu de changement dans les apports. Alors qu'à l'inclusion, 8% des sujets avaient plus de 9 ans, cette proportion augmente significativement à 28% au suivi ( $p < 0,05$ , résultat non-montré). Or, les ANR en calcium augmente à 1300 mg dès l'âge de 9 ans. Ainsi, l'augmentation des besoins en calcium, sans que les enfants aient augmenté leurs apports en ce nutriment, peut expliquer pourquoi moins d'enfants avec l'ALV rencontrent leur besoin en calcium au suivi vs. à l'inclusion. Cette augmentation des besoins selon l'âge avec un maintien des apports calciques peut aussi expliquer la baisse significative de la proportion d'enfants SALV qui ont des apports

suffisants (selon le BME). À l'inclusion, tous les enfants-témoins avaient moins de 9 ans alors qu'au suivi, 42% de ces enfants avaient atteint un âge égal ou supérieur à 9 ans.

Chez les Canadiens âgés de 4 à 8 ans, près de 23% ne comblent pas leurs besoins en calcium tel qu'évalué par le seuil du BME (52). Chez nos sujets, 32% des enfants SALV et 48% des enfants ALV avaient des apports calciques insuffisants.

#### **10.4.2. Apports en vitamine D**

Au suivi, les apports en vitamine D étaient de 361 UI chez les enfants ALV et de 450 UI chez les enfants SALV. Aux États-Unis, selon les données de l'étude *NHANES* de 2009-2010, les apports alimentaires en vitamine D étaient de 256 UI chez la population âgée de 6-11 ans (84). Lorsque la supplémentation était ajoutée aux apports alimentaires, les apports totaux s'élevaient à 360 UI. Deux études menées auprès de jeunes enfants ALV n'ont pas détecté de différence comparativement au groupe contrôle en ce qui a trait aux apports en vitamine D (165, 168). Les apports moyens en vitamine D des enfants ALV pour les deux études étaient respectivement de 440 UI et 381 UI, soit des apports très similaires à nos données.

Tout comme pour le calcium, nous nous attendions à ce que les apports totaux en vitamine D chez nos enfants ALV augmentent durant la période de suivi. Leurs apports ont augmenté de façon très minime ( $36 \pm 318$  UI), mais les apports au suivi ne différaient ni des apports à l'inclusion ni des apports du groupe témoin.

Il est étonnant de constater que chez les enfants SALV, la proportion d'enfants supplémentés en vitamine D a significativement augmenté, passant de 47% à l'inclusion à 74% au suivi, alors que chez les enfants ALV, une légère baisse a été observée où 52% étaient supplémentés en vitamine D à l'inclusion et 48% au suivi. Les suppléments consommés par les enfants ALV doivent être exempts de produits laitiers. Comme la plupart de ces enfants ont en plus des allergies alimentaires multiples, les parents doivent s'assurer que les suppléments qu'ils offrent à leurs enfants ne contiennent pas d'autres allergènes. Lors des suivis, certains parents ont manifesté leur difficulté à trouver des suppléments dont le fabricant certifie qu'ils sont sans allergènes. De plus, les suppléments de calcium ne sont pas tous combinés à un supplément de vitamine D, ce qui demande aux parents une double vigilance et peut

représenter un défi de taille voire même un obstacle à consommer des suppléments. Tous ces facteurs combinés au manque de soutien apporté aux parents peuvent expliquer la baisse de la proportion d'enfants ALV supplémentés en vitamine D. Ces constats soulèvent une fois de plus l'importance du suivi nutritionnel à long terme de ces enfants.

Le fait que les enfants SALV tendaient à être davantage supplémentés en vitamine D que les enfants ALV au suivi est pour le moins surprenant. Nous postulons que la hausse d'enfants-témoins supplémentés en vitamine D pourrait être attribuable à la popularité grandissante de cette vitamine, tout particulièrement en ce qui a trait à son rôle croissant dans la prévention de certains cancers et maladies chroniques. Qui plus est, les enfants SALV ne sont pas restreints par des produits sans lait dans leur choix d'un supplément. Dans une étude canadienne réalisée en Alberta, un supplément de vitamine D, une multivitamine ou les deux étaient pris par 62,14% des participants âgés de 10-11 ans, bien que l'adhérence n'était pas optimale (193). Dans une étude en France réalisée auprès d'enfants de 0 à 15 ans, 57,9% étaient supplémentés en vitamine D (191). Toutefois, cette proportion diminuait à 32% chez le groupe des 5-10 ans.

Il peut être difficile de combler les besoins en vitamine D. Peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D et seules certaines sources alimentaires, telles le lait de vache, en sont enrichies. De plus, la synthèse de vitamine D par la peau est influencée par plusieurs facteurs, dont la latitude et les saisons (25). Selon l'ESCC de 2004, 75 à 96% de la population canadienne présentaient des apports alimentaires insuffisants en vitamine D (52). Chez nos sujets, 50% des enfants SALV et 67% des enfants ALV avaient des apports insuffisants en vitamine D, ce qui confirme qu'il est effectivement difficile de combler les besoins de ce groupe d'âge (600 UI) par les apports alimentaires. Par ailleurs, une augmentation significative de la proportion d'enfants SALV ayant des apports en vitamine D insuffisants (44% à 50%,  $p < 0,05$ ) a été observée. Ce résultat est difficilement explicable puisque qu'il n'y a pas eu de changement significatif des apports alimentaires et de l'adhérence à la supplémentation. Malgré le fait qu'il y avait plus d'enfants supplémentés au suivi, l'apport en vitamine D provenant de la supplémentation seulement est somme toute demeuré semblable :  $146 \pm 179$  UI (inclusions) vs.  $219 \pm 214$  (suivi) ( $p > 0,05$ ).

Dans l'étude de Cosenza *et al.* mentionnée précédemment, le groupe d'enfants ayant eu un seul suivi nutritionnel et un supplément en vitamine D ont davantage augmenté leurs apports en vitamine D que le groupe d'enfants qui ont reçu seulement le suivi nutritionnel, sans supplémentation (192). Rappelons que ces enfants avaient toutefois augmenté significativement leurs apports en calcium grâce au suivi nutritionnel, et ce, sans suppléments. Cette étude souligne la difficulté de combler les besoins en vitamine D seulement par l'alimentation.

### **10.4.3. Adhérence à la supplémentation**

L'adhérence à la supplémentation est une variable peu étudiée dans la littérature. Sur la base d'une étude sur la supplémentation en fer et en folates (178), l'adhérence à la supplémentation a été jugée adéquate chez nos sujets lorsque le supplément était consommé 4 jours et plus par semaine. Dans notre étude et ce, pour les deux groupes, la proportion d'enfants adhérents à plus de 4 jours/semaine a significativement diminué au suivi. Cette diminution d'adhérence peut expliquer pourquoi les apports totaux en calcium et vitamine D n'ont pas augmenté au terme du suivi. Chez nos enfants ALV, le taux moyen d'adhérence a significativement diminué de 83 % (équivalent 5,8 jours par semaine) à 62% (équivalent à 4 jours par semaine). Bien qu'il soit jugé qu'à 4 jours par semaine, l'adhérence est adéquate, cela n'est probablement pas suffisant pour une population à risque tel que nos enfants avec ALV persistante.

Nous avons postulé qu'une plus grande proportion d'enfants atteindrait une adhérence adéquate à la supplémentation au terme du suivi, alors que l'inverse a été observé. Il est mentionné dans la littérature que *le monitoring* est un facteur déterminant pour renforcer l'adhérence à la supplémentation (178), soulevant une fois de plus l'importance du suivi nutritionnel à long terme. Dans l'étude citée (portant sur la femme enceinte), la moyenne des suivis en périnatalité était de 5,4 visites sur 9 mois ce qui appuie l'importance du suivi sur une base régulière. De plus, nos résultats ne démontrent aucune différence significative entre l'adhérence à la supplémentation et le temps écoulé entre l'inclusion et le suivi, soit 1 an, 2 ans ou 3 ans. Ces résultats appuient la nécessité d'effectuer des suivis réguliers, soit plus d'une fois par année. Dans une étude évaluant l'adhérence à la supplémentation en vitamine D dans le cadre d'une intervention, une corrélation positive a été rapportée entre l'adhérence chez

l'enfant et l'usage d'un supplément chez le parent lui-même ou encore lorsque la responsabilité de prendre le supplément était partagée entre le parent et l'enfant (194). Nous postulons aussi que l'âge pourrait être un facteur affectant l'adhérence aux suppléments, puisqu'à l'approche de l'adolescence, les enfants sont de plus en plus responsables de leur supplémentation (194). Les parents sont donc moins impliqués dans cette responsabilité qui, tel que mentionné, nuit à une adhérence optimale. Cette hypothèse peut expliquer la baisse significative du taux d'adhérence à la supplémentation chez nos enfants ALV. Il a aussi été rapporté que parmi ceux n'ayant pas atteint une adhérence optimale à la supplémentation, les principales excuses étaient l'oubli, les voyages et le manque de temps. Tous ces éléments pourraient être considérés dans le cadre du suivi nutritionnel de ces enfants afin d'accroître leur adhérence à la supplémentation.

## **10.5. Recommandations**

Cette étude met assurément en lumière l'importance d'un suivi nutritionnel auprès de la population à risque que sont les enfants ALV.

Chez les enfants ALV, l'absence de rattrapage de la DMO<sub>v</sub> et de la DMO, ainsi que l'écart négatif de leur score-Z par rapport à la population en santé soulignent la pertinence d'une évaluation de la santé osseuse, dès leur jeune âge. Un dépistage précoce est suggéré afin d'optimiser la santé osseuse avant la période intense d'accrétion osseuse qui se déroule à l'adolescence. Durant cette période, des apports optimaux en calcium et en vitamine D sont particulièrement souhaitables. Or, les enfants ALV, malgré un suivi nutritionnel (au 1 an, 2 ans ou 3 ans), ne démontrent aucun changement significatif de leurs apports en calcium et en vitamine D qui déjà rencontrent difficilement les besoins.

Un supplément de vitamine D devrait être recommandé à cette population à risque. D'autant plus que même pour la population générale, il est difficile de combler les besoins nutritionnels en ce nutriment. De plus, un supplément de calcium pourrait être avisé suite à l'évaluation des apports alimentaires et des besoins selon l'âge.

Un suivi nutritionnel, à long terme et sur une base régulière, c'est-à-dire plus d'une fois par année au moment des visites de suivi à la Clinique d'allergies est plus que judicieux, dans le but d'assurer le maintien des apports en calcium et en vitamine D, de fournir des conseils alimentaires adaptés aux allergies alimentaires, d'assurer une surveillance étroite de

l'adhérence à la supplémentation qui devrait être supérieure à 4 jours/semaine et finalement, d'apporter un soutien aux parents.

## 11. Forces et limites

La nature longitudinale de cette étude est une force puisqu'elle fournit des données quantitatives sur l'évolution osseuse dans le temps, contrairement à une étude transversale qui, elle, ne cible qu'un point temporel précis. Ainsi, il s'agit de la première étude, à notre connaissance, à évaluer prospectivement la densité osseuse d'enfants prépubères avec une allergie au lait de vache diagnostiquée et persistante. Aussi, le fait de n'avoir inclus que des enfants prépubères nous permet de contrôler l'effet majeur qu'exerce la puberté sur la santé osseuse. La présence d'un groupe contrôle, similaire à nos sujets-cas en termes d'anthropométrie, de niveau d'activité physique, d'usage de corticoïdes et de statut en vitamine D est une force qui permet de mettre en évidence l'impact spécifique de l'ALV sur la densité osseuse. Bien qu'il nous soit difficile de caractériser cet impact de façon détaillée, nous pouvons à tout le moins postuler que des différences au niveau des apports nutritionnels entre ces deux groupes pourraient être à l'origine du fait que les enfants ALV suivent une trajectoire osseuse qui leur est propre. De plus, comme il n'y a pas de différence du gain osseux entre nos deux groupes, ceci suggère qu'il faudrait intervenir rapidement auprès des enfants ALV afin qu'ils suivent ou rejoignent une trajectoire osseuse normale. Enfin, nous avons effectué les suivis durant la période d'octobre à avril, afin d'exclure la synthèse de la 25OHD par la peau lors de l'évaluation du statut nutritionnel en vitamine D.

Certains biais pouvant influencer la validité interne ont été identifiés. D'abord, bien que le questionnaire de fréquence utilisé lors des suivis est le même qu'au recrutement, l'intervenante n'était plus la même. Ce biais lié à la mesure peut affecter l'évaluation des apports en calcium et en vitamine D. Les deux intervenantes avaient préalablement beaucoup discuté de leur méthode afin de s'assurer de sa conformité. L'évaluation des apports alimentaires et de la supplémentation a été faite en fonction des 3 derniers mois. Il ne s'agit donc pas d'un reflet précis de l'alimentation globale de l'enfant. De plus, il aurait été pertinent de quantifier l'apport protéique des sujets, puisque celui-ci influence la santé osseuse. Enfin, il faut tenir compte d'une certaine marge d'erreur liée à la validité de la fréquence et des portions rapportées par les enfants et les parents. Finalement, un biais de désirabilité sociale pourrait également avoir influencé les résultats liés à la supplémentation et à son adhérence.

Un autre biais lié à la mesure est le dosage du taux sérique de 25OHD. Pour certains enfants, les dosages ont été faits à l'automne (27% de la cohorte entière), suite à une longue période d'ensoleillement estival où les enfants ont davantage profité des activités extérieures, ce qui a permis la synthèse cutanée de vitamine D. Pour d'autres enfants, les dosages ont été faits en hiver (36% de la cohorte) et au printemps (20% de la cohorte) où le temps passé à l'extérieur était souvent moindre et la capacité de synthèse cutanée de vitamine D inexistante. Toutefois, aucune différence significative n'a été rapportée entre les niveaux de 25OHD des enfants vus à l'automne, à l'hiver et au printemps. De plus, en raison du bris de l'équipement servant à doser la 25OHD au CHU Sainte-Justine, il s'est produit un changement involontaire dans la technique de dosage de la 25OHD en cours d'étude pour les 16 derniers échantillons (sur 29) car ceux-ci ont été envoyés au CHUM qui utilise une technique différente. En comparant les concentrations de 25OHD obtenues au CHU Sainte-Justine à celles mesurées au CHUM, nous n'avons toutefois détecté aucune différence significative.

La taille finale de l'échantillon représente une limite supplémentaire. Plusieurs sujets n'ont pas participé à l'étude de suivi pour différentes raisons dont principalement le refus chez les témoins et la réintroduction du lait de vache suite à la résolution de l'allergie chez les enfants ALV. Par conséquent, la taille finale de l'échantillon, ne représentant pas 100% de la cohorte initiale, est considérée petite et vient considérablement réduire notre puissance statistique à 45%, ce qui a pu empêcher de détecter des différences statistiquement significatives entre les deux groupes expérimentaux.

L'absence d'un groupe contrôle sain représente une autre limite à notre étude. En effet, il aurait été pertinent de comparer les résultats à un groupe d'enfants qui ne présentent pas d'allergies et de maladies atopiques. Ceci nous aurait permis de mieux cerner l'impact des allergies alimentaires sur la santé osseuse.

La prise de corticoïdes (topiques, nasales, bronchiques et *per os*) dans l'année précédant le suivi s'est faite rétrospectivement en recueillant l'information dans des dossiers parallèles. Idéalement, l'information aurait dû être recueillie au moment du suivi avec les parents. Par conséquent, plusieurs données sont manquantes et les médicaments ont été notés principalement pour la forme nasale et bronchique, les plus communément utilisées. De plus, nous n'avons pas colligé les doses prises par les enfants et la durée d'exposition afin de



calculer l'exposition cumulative aux corticoïdes. Il aurait été intéressant d'avoir cette variable puisqu'il est connu que ces médicaments affectent la santé osseuse.

Finalement, certains patients ont été vus entre 1 et 3 ans suivant la collecte initiale de données. Ce biais temporel influence certaines de nos variables. Par conséquent, les variables relatives à la santé osseuse, la composition corporelle ainsi que le poids et la taille ont été analysés pour la cohorte entière après avoir été annualisés, tel que vu dans la littérature (179).

## 12. Conclusion

Pour faire suite à une première étude transversale qui concluait que les enfants souffrant d'une ALV présentaient une densité osseuse significativement plus faible comparativement à un groupe témoin, l'objectif principal de cette étude longitudinale était de documenter l'évolution de la densité osseuse chez ces deux mêmes groupes d'enfants. Nos résultats démontrent d'abord que bien que la différence ne soit pas significative, la DMO lombaire et la DMO<sub>v</sub> des enfants-cas semblent vouloir demeurer inférieurs au groupe contrôle. Or, le score-Z de la DMO du corps entier tendait à être inférieur chez les enfants-cas comparé aux témoins. Durant la période de suivi, le gain de densité osseuse est similaire chez les enfants ALV et SALV. Toutefois, à cause d'un manque de puissance statistique, nos résultats ne nous permettent pas de conclure avec certitude en un rattrapage de la densité osseuse chez les enfants ALV. Il nous est donc impossible de déterminer si ces enfants cumuleront un retard dans l'acquisition de leur masse osseuse qui pourrait mettre en péril l'atteinte du PMO. Toutefois, en raison des mesures osseuses qui semblent demeurer inférieures, un suivi pourrait être indiqué chez les enfants ALV. Les résultats suggèrent également l'importance potentielle d'une évaluation précoce de la santé osseuse et d'une prise en charge lorsque nécessaire. Il est à se questionner si la combinaison d'un dépistage et d'une intervention dès leur jeune âge ne permettrait pas d'exercer un impact positif sur la santé osseuse de ces enfants, et ce, avant l'atteinte du PMO. Cette approche assurerait possiblement une évolution osseuse normale ou un rattrapage de la densité osseuse. Il est intéressant de souligner que les enfants SALV présentaient aussi une DMO inférieure aux valeurs de référence, ce qui pourrait laisser supposer que les enfants souffrant d'allergies alimentaires, et souvent de maladies atopiques, sont peut-être une population également à risque d'apports alimentaires non-optimaux et d'une santé osseuse altérée.

Il demeure que le calcium et la vitamine D sont des déterminants importants de la croissance et de la santé osseuse. Les apports en calcium et vitamine D n'ont pas augmenté entre l'inclusion et le suivi, malgré la rencontre initiale avec la nutritionniste et des conseils relatifs à la supplémentation qui ont été donnés. La proportion d'enfants ALV supplémentés en calcium a augmenté, mais pour la supplémentation en vitamine D, la proportion a diminué. Le contraire a été observé chez les enfants SALV. L'adhérence à la supplémentation  $\geq$

4jours/semaine n'est pas atteinte par tous et chez les enfants ALV une baisse a même été observée. Ces résultats soulignent donc qu'un suivi nutritionnel régulier à long terme est primordial et doit être renforcé, afin d'assurer des apports optimaux en calcium et en vitamine D chez les enfants ALV qui pourraient être à risque d'une croissance osseuse altérée. La supplémentation et/ou le recours à des sources alimentaires alternatives de calcium et de vitamine D devraient être fortement suggérés dans le plan de traitement de ces enfants. De plus, l'adhérence à la supplémentation doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

À titre de perspectives futures de recherche, il serait d'abord important d'explorer si une prise en charge plus précoce de la santé osseuse des enfants souffrant d'ALV permettrait de modifier l'évolution naturelle observée dans cette étude. Dans le but que cette étude soit la plus optimale possible, il serait souhaitable d'évaluer les apports protéiques et l'exposition cumulative aux corticoïdes. Afin d'augmenter la précision des apports alimentaires, un journal alimentaire de 3 jours pourrait s'ajouter au questionnaire de fréquence. De plus, il serait judicieux de comparer les résultats des enfants ALV à un groupe contrôle sain. Une étude ciblant plus spécifiquement l'adhérence à la supplémentation de même qu'une étude interventionnelle testant différentes doses et fréquences de supplémentation seraient également pertinentes dans le but d'améliorer l'adhérence de ces patients. Il serait aussi intéressant de poursuivre le suivi de la densité osseuse de cette population à la puberté ou après l'atteinte de la maturité osseuse afin de confirmer si les enfants ALV suivent une trajectoire osseuse qui leur est propre. Il serait également pertinent d'étudier l'évolution de la densité osseuse chez les enfants ayant résolu leur ALV afin de connaître l'impact de la réintroduction du lait sur la densité osseuse. Finalement, avec l'accroissement du nombre d'études sur la désensibilisation orale, il serait intéressant d'évaluer la santé osseuse d'enfants ALV en pré- et post-désensibilisation orale.

## Bibliographie

1. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8.
2. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease*. Eleventh ed 2014.
3. Alos N, Rauch F. Acquisition de la masse osseuse chez l'enfant : physiopathologie et évaluation. *Archives de pédiatrie* 2009;16(6):591 - 3.
4. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *The anatomical record*. 1987;219(1):1-9.
5. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41(4):486-95.
6. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(1):77-82.
7. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014;17(2):225-42.
8. Wren TA, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, et al. Longitudinal tracking of dual-energy X-ray absorptiometry bone measures over 6 years in children and adolescents: persistence of low bone mass to maturity. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(6):1280-5 e2.
9. Linden C, Alwis G, Ahlborg H, Gardsell P, Valdimarsson O, Stenevi-Lundgren S, et al. Exercise, bone mass and bone size in prepubertal boys: one-year data from the pediatric osteoporosis prevention study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2007;17(4):340-7.
10. Fritz J, Coster ME, Nilsson JA, Rosengren BE, Dencker M, Karlsson MK. The associations of physical activity with fracture risk-a 7-year prospective controlled intervention study in 3534 children. *Osteoporos Int*. 2015.
11. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182:1864-73.
12. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(11):3224-9.
13. Panel NI-SE, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
14. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(1):47-54.
15. Binkovitz LA, Henwood MJ, Sparke P. Pediatric DXA: technique, interpretation and clinical applications. *Pediatric radiology*. 2008;38 Suppl 2:S227-39.
16. Flynn J, Foley S, Jones G. Can BMD assessed by DXA at age 8 predict fracture risk in boys and girls during puberty?: an eight-year prospective study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22(9):1463-7.

17. Jones G, Ma D, Cameron F. Bone density interpretation and relevance in Caucasian children aged 9-17 years of age: insights from a population-based fracture study. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2006;9(2):202-9.
18. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *Journal of bone and mineral research*. 1992;7(2):137-45.
19. L'ostéoporose et vous. Interprétations des résultats: Ostéoporose Canada; 2014 [cited 27 novembre 2014]. Available from: <http://www.osteoporosecanada.ca/osteoporose-et-vous/le-diagnostic/interpretation-des-resultats/>.
20. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994.
21. Ambroszkiewicz J, Rowicka G, Chelchowska M, Gajewska J, Strucinska M, Laskowska-Klita T. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. *Archives of medical science : AMS*. 2014;10(6):1135-41.
22. Hidvégi E, Arató A, Cserháti E, Horváth C, Szabó A, Szabó A. Slight decrease in bone mineralization in cow milk-sensitive children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003;36(1):44-9.
23. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):394-415.
24. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;177(2):161-6.
25. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: Institute of Medicine of the national academies, Press NA; 2010.
26. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *British medical journal*. 1994;309(6956):691-5.
27. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014;17(2):275-80.
28. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(12):1976-81.
29. Wren TA, Shepherd JA, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Lappe JM, Oberfield S, et al. Racial disparity in fracture risk between white and nonwhite children in the United States. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(6):1035-40.
30. Hedstrom EM, Svensson O, Bergstrom U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta orthopaedica*. 2010;81(1):148-53.
31. Yin J, Zhang Q, Liu A, Du W, Wang X, Hu X, et al. Factors affecting calcium balance in Chinese adolescents. *Bone*. 2010;46(1):162-6.
32. Bryant RJ, Wastney ME, Martin BR, Wood O, McCabe GP, Morshidi M, et al. Racial differences in bone turnover and calcium metabolism in adolescent females. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):1043-7.

33. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1989;4(4):469 - 75.
34. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(2):142-6.
35. Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(1):217-23.
36. Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, Hall DB, McCabe GP, Hausman DB, et al. A randomized trial of vitamin D(3) supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4816-25.
37. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(4).
38. Heaney RP. Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):758 - 61.
39. Kemi VE, Kärkkäinen MUM, Lamberg-Allardt CJE. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *British journal of nutrition*. 2006;96(3):545-52.
40. Wastney M, Ng J, Smith D, Martin B, Peacock M, Weaver C. Differences in calcium kinetics between adolescent girls and young women. *American journal of physiology*. 1996;271(1): R208 - R16.
41. Itoh R, Suyama Y. Sodium excretion in relation to calcium and hydroxyproline excretion in a healthy Japanese population. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(5):735-40.
42. Matkovic V, Ilich aZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, et al. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(2):417-25.
43. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):2008-12.
44. O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang LK, Welch TR. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1996;23(1):8-12.
45. Le sodium au Canada: Santé Canada; 2012 [4 août 2014]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/sodium/index-fra.php>.
46. Itoh R, Nishiyama N, Suyama Y. Dietary protein intake and urinary excretion of calcium: a cross-sectional study in a healthy Japanese population. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(3):438-44.
47. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis. *Nutrition journal*. 2009;8:41.
48. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(4):1159-66.
49. 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. *Journal of bone and mineral research*. 2009;24(11):1835-40.

50. Hasling C, Sondergaard K, Charles P, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *The Journal of nutrition*. 1992;122(5):1119 - 26.
51. Barger-Lux J, Heaney RP, Stegman MR. Effects of moderate caffeine intake on the calcium economy of premenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(4):722 - 5.
52. La vitamine D et le calcium: révision des apports nutritionnels de référence: Santé Canada; 2012 [18 août 2014]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-fra.php#a11>.
53. Zhao Y, Martin BR, Weaver CM. Calcium bioavailability of calcium carbonate fortified soymilk is equivalent to cow's milk in young women. *The Journal of nutrition*. 2005;135(10):2379-82.
54. Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN) - Recherche par aliment: Santé Canada; 2010 [30 novembre, 2015]. Available from: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/cnf-fce/index-fra.jsp>.
55. Straub DA. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutrition in Clinical Practice*. 2007;22(3):286-96.
56. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporosis international* 1999;9(1):19-23.
57. Vatanparast H, Dolega-Cieszkowski JH, Whiting SJ. Many adult Canadians are not meeting current calcium recommendations from food and supplement intake. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2009;34(2):191-6.
58. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr*. 2010;140(4):817-22.
59. Jones G, Strugnell SA, Deluca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews*. 1998;78(4):1193-231.
60. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
61. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551-62.
62. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine*. 2008;168(12):1340 - 9.
63. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(3):752-8.
64. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):373-8.
65. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(4):588-93.
66. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(2):183-91.
67. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.
68. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):9-18.

69. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4251-7.
70. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;157(2):225-32.
71. Règlement sur les aliments et drogues: Gouvernement du Canada; 2014 [16 septembre 2014]. Available from: [http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,\\_ch.\\_870/page-89.html#docCont](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/page-89.html#docCont).
72. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1357-64.
73. 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 : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(12):E610-8.
74. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(2):139-50.
75. Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature*. 2011;475(7354):23-5.
76. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80((6 Suppl)):1706-9S.
77. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1548-54.
78. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Røsbjerg TE. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):363-70.
79. Godel JC. Les suppléments de vitamine D: Recommandations pour les mères et leur nourrisson au Canada. *Société canadienne de pédiatrie, Comité de la santé des Premières nations d'Amérique*; 2007.
80. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
81. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):663-71.
82. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3430-5.
83. Shab-Bidar S, Bours S, Geusens PP, Kessels AG, van den Bergh JP. Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: a meta-regression analysis. *Nutrition*. 2014;30(9):975-85.
84. What we eat in America. NHANES 2009-2010: USDA; 2013 [16 septembre 2014]. Available from: [http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12355000/pdf/0910/Table\\_37\\_SUP\\_GEN\\_09.pdf](http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12355000/pdf/0910/Table_37_SUP_GEN_09.pdf).
85. Janz T, Pearson C. Coup d'œil sur la santé. Niveaux de vitamine D dans le sang des Canadiens: Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS); 2013 [16 septembre 2014]. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-624-x/2013001/article/11727-fra.htm>.
86. Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidioglou N, Whiting S. Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey.: *Health Reports*; 2010. p. 47-55.
87. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):582S-6S.



88. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, R. H. Risk assessment for vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):6-18.
89. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2716-21.
90. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *The New England journal of medicine*. 1992;327(2):82-7.
91. Bonjour J-P, Carrie A-L, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(6):1287-94.
92. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2006;333(7572):775.
93. Wosje KS, Specker BL. Role of calcium in bone health during childhood. *Nutrition reviews*. 2000;58(9):253-68.
94. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clinical biochemistry*. 2012;45(12):936-42.
95. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1637-42.
96. Dawson-Hughes B, Harris SS, EA K, GE. D. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 1997;337(10):670-6.
97. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:c7254.
98. Hazell TJ, Pham TT, Jean-Philippe S, Finch SL, El Hayek J, Vanstone CA, et al. Vitamin D Status is Associated With Bone Mineral Density and Bone Mineral Content in Preschool-Aged Children. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014.
99. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, Lamberg-Allardt C, Makitie O. Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. *PloS one*. 2012;7(7):e40090.
100. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60 Suppl 5:60-70.
101. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):551-61.
102. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):40-9.
103. Rangan AM, Flood VM, Denyer G, Webb K, Marks GB, Gill TP. Dairy Consumption and Diet Quality in a Sample of Australian Children. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;31(3):185-93.
104. Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL. The Nutritional Role of Flavored and White milk in the diets of children. *Journal of School Health*. 2013;83(10):728-33.
105. Drewnowski A. The Contribution of Milk and Milk Products to Micronutrient Density and Affordability of the U.S. Diet. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011;30(sup5):422S-8S.

106. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *British medical journal*. 1997;315(7118):1255-60.
107. Merrilees MJ, Smart EJ, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Hooke E, et al. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. *European Journal of Nutrition*. 2000;39(6):256-62.
108. Moschonis G, Katsaroli I, Lyritis GP, Manios Y. The effects of a 30-month dietary intervention on bone mineral density: the Postmenopausal Health Study. *The British journal of nutrition*. 2010;104(1):100-7.
109. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):257-65.
110. Manias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children; varying effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone*. 2006;39(3):652-7.
111. Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, Willett WC. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. *JAMA pediatrics*. 2014;168(1):54-60.
112. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):291-307; quiz 8.
113. Allergies alimentaires: Santé Canada; 2013 [30 avril 2014]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/allerg/fa-aa/index-fra.php>.
114. Dufresne C. Vivre avec les allergies alimentaires. Les éditions de la presse. 2009:253.
115. Les allergies alimentaire et les intolérances alimentaires: Santé Canada; 2013 [27 février 2015]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/allerg/index-fra.php>.
116. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(4):986-8.
117. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(3):638-46.
118. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):668-76.e2.
119. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in Allergic Conditions Among Children: United-States, 1997-2011. National Center for Health Statistics. 2013.
120. Ben-Shoshan M, Kagan RS, Alizadehfar R, Joseph L, Turnbull E, St Pierre Y, et al. Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(4):783-8.
121. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):594-602.
122. Quake C, Nadeau KC. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015;43:125-30.
123. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(11):5364-77.
124. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009;39(1):101-9.

125. Pyrhonen K, Hiltunen L, Kaila M, Nayha S, Laara E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1 Pt 2):e124-32.
126. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
127. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(5):1187-97.
128. Nguyen-Luu NU. Allergie au Lait: L'Association des Allergologues et Immunologues du Québec; 2011-2014 [30 avril 2014]. Available from: [http://www.allerg.qc.ca/Information\\_allergique/3\\_3c\\_lait.html](http://www.allerg.qc.ca/Information_allergique/3_3c_lait.html).
129. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014;66(1):22-33.
130. Tsabouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's Milk Allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):16-26.
131. Vitaliti G, Cimino C, Coco A, Pratico AD, Lionetti E. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Italian journal of pediatrics*. 2012;38:35.
132. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(5):642-72.
133. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatric clinics of North America*. 2011;58(2):407-26, x.
134. Burks AW, Land MH. Long-term follow-up of IgE-mediated food allergy: determining persistence versus clinical tolerance. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2014;112(3):200-6.
135. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997;100(4):444 - 51.
136. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(6):1260-74.
137. Høst 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.
138. Høst A, Halken S. Clinical course of cow's milk protein allergy / intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(15):23-8.
139. Cantani A, Micera M. Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children. *European review for medical and pharmacological sciences* 2004;8(4): 153 - 64.
140. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(7):589-93.
141. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1172-7.
142. Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Advances in medical sciences*. 2013;58(1):22-30.

143. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;110(4):284-9.
144. Rottem M, D S, S F. The predictive value of specific immunoglobulin E on the outcome of milk allergy. *The Israel Medical Association journal* 2008;10(12):862 - 4.
145. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(8):1127-34.
146. Lait - Un des dix allergènes alimentaires prioritaires: Santé Canada; 2012 [9 juin 2014]. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/securit/2012-allergen\\_milk-lait/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/securit/2012-allergen_milk-lait/index-fra.php).
147. Les allergènes: Association Québécoise des Allergies Alimentaires; 2014 [05 juin 2014]. Available from: <http://allergiesquebec.org/fr/allergenes>.
148. Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, Sicherer SH. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(2):384-5.
149. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012;130(1):e25-32.
150. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. *Clinical and experimental immunology*. 2012;167(1):26-31.
151. Alvaro M, Giner MT, Vazquez M, Lozano J, Dominguez O, Piquer M, et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *European journal of pediatrics*. 2012;171(9):1389-95.
152. Garcia-Ara C, Pedrosa M, Belver MT, Martin-Munoz MF, Quirce S, Boyano-Martinez T. Efficacy and safety of oral desensitization in children with cow's milk allergy according to their serum specific IgE level. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;110(4):290-4.
153. Robbins K, Wood RA, Keet C. Growth Of Children Aged 2-17 With Cow's Milk, Peanut, and Egg Allergy In NHANES. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2):AB234.
154. Henderson RC, Hayes PRL. Bone mineralization in children and adolescents with a milk allergy. *Bone and mineral* 1994;27(1):1-12.
155. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(3):675-80.
156. Rockell JE, Williams SM, Taylor RW, Grant AM, Jones IE, Goulding A. Two-year changes in bone and body composition in young children with a history of prolonged milk avoidance. *Osteoporos Int*. 2005;16(9):1016-23.
157. Jensen VB, Jorgensen IM, Rasmussen KB, Molgaard C, Prah P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(6):562-5.
158. Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N, Sinai T, Amitzur-Levy R, Elizur A, et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014.
159. 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.

160. 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.
161. Yu JW, Pেকেles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Annals of allergy, asthma, & immunology.* 2006;96(4):615-9.
162. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2004;15(6):566-9.
163. Barreto-Chang OL, Pearson D, Shepard WE, Longhurst CA, Greene A. Vitamin D--deficient rickets in a child with cow's milk allergy. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2010;25(4):394-8.
164. Paganus A, Juntunen-Backman K, Savilahti E. Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy. *Acta pædiatrica.* 1992;81(6-7):518-21.
165. Tiainen J, Nuutinen O, Kalavainen M. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. *European journal of clinical nutrition.* 1995;49(8):605-12.
166. Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *The Journal of pediatrics.* 1998;132(6):1004-9.
167. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food Allergies in Children Affect Nutrient Intake and Growth. *Journal of the American Dietetic Association.* 2002;102(11):1648-51.
168. Medeiros LCS, Speridião PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Nutrient intake and nutritional status of children following a diet free from cow's milk and cow's milk by-products. *Jornal de pediatria.* 2004;80(5):363-70.
169. Mailhot G, Perrone V, Alos N, Dubois J, Delvin E, Paradis L, et al. Cow's milk allergy and bone mineral density in prepubertal children. *Pediatrics.* Sous presse 2015.
170. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics.* 1980;66(6):918 - 20.
171. Azevedo JCV, Brasil LMP, Macedo T, iacute, sa BMA, Pedrosa LFC, et al. Comparison between objective assessment and self-assessment of sexual maturation in children and adolescents. *Jornal de Pediatria.* 2009;0(0).
172. van der Sluis I.M., Ridder MAd, Boot AM, Krenning EP, Keizer-Schrama. SMDM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Archives of disease in childhood.* 2002;87(4):341-7.
173. Harold L Badeit, Susan M Puhi, ames L Hodgson, Buskirk ER. Fat-free mass in relation to stature: ratios of fat-free mass to height in children, adults, and elderly subjects. *The American journal of clinical nutrition.* 1991;53:1112-6.
174. 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.
175. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. : United States Department of Agriculture. Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory; 2011 [30 novembre, 2015]. Available from: <http://ndb.nal.usda.gov/>.
176. Apports nutritionnels de référence: Santé Canada; 2013. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/index-fra.php>.

177. de Lauzon B, Volatier JL, Martin A. A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutrition*. 2007;7(07).
178. 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-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2011;23(3):315-23.
179. Grossberg R, Blackford MG, Kecskemethy HH, Henderson R, Reed MD. Longitudinal assessment of bone growth and development in a facility-based population of young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):1064-9.
180. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(11):e008554.
181. Harvey NC, Robinson SM, Crozier SR, Marriott LD, Gale CR, Cole ZA, et al. Breast-feeding and adherence to infant feeding guidelines do not influence bone mass at age 4 years. *The British journal of nutrition*. 2009;102(6):915-20.
182. Jones G, Riley M, Dwyer T. Breastfeeding in early life and bone mass in prepubertal children: a longitudinal study. *Osteoporosis international* 2000;11(2):146 - 52.
183. Jones G, Hynes KL, Dwyer T. The association between breastfeeding, maternal smoking in utero, and birth weight with bone mass and fractures in adolescents: a 16-year longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1605-11.
184. Derek M. Huffman, Niamh M. Landy, Eva Potter, Tim R. Nagy, Barbara A. Gower. Comparison of the Lunar DPX-L and Prodigy dual-energy X-ray absorptiometers for assessing total and regional body composition. *International journal of body composition research*. 2005;3(1):25-30.
185. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research*. 2000;15(12):2504-12.
186. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(6):1674-92.
187. Pearson D, Horton B, Green DJ. Cross calibration of Hologic QDR2000 and GE lunar prodigy for whole body bone mineral density and body composition measurements. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2011;14(3):294-301.
188. Forbes GB. Stature and lean body mass. *The American journal of clinical nutrition*. 1974;27:595-602.
189. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(3):485-92.
190. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporos Int*. 2014;25(12):2673-84.
191. Beuzit C, L'Hour MC, Roudaut S, Gouillou M, Metz C, Moineau MP, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency in children aged 5-10 years in western Brittany]. *Arch Pediatr*. 2015;22(11):1112-8.
192. Cosenza L, Pezzella V, Nocerino R, Di Costanzo M, Coruzzo A, Passariello A, et al. Calcium and vitamin D intakes in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2013;13:86.

193. Munasinghe LL, Willows N, Yuan Y, Veugelers PJ. The prevalence and determinants of use of vitamin D supplements among children in Alberta, Canada: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1063.
194. Au LE, Harris SS, Jacques PF, Dwyer JT, Satchek JM. Adherence to a vitamin D supplement intervention in urban schoolchildren. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(1):86-90.

## Annexe 1 : Nomenclature de la vitamine D

Terminologie	Définition
<b>Vitamine D</b>	Nom général qui désigne la forme biologique active $1\alpha$ 25-dihydroxyvitamine D ou $1\alpha$ 25(OH) <sub>2</sub> D ou calcitriol. Désigne également la somme de la vitamine D <sub>2</sub> et D <sub>3</sub> exprimée comme 25OHD
<b>Vitamine D<sub>3</sub></b>	Vitamine D produite par la peau. Elle dérive du 7-dehydrocholesterol. Aussi connue sous le nom de cholécalférol Forme la plus utilisée pour l'enrichissement des aliments et forme retrouvée dans les suppléments
<b>Vitamine D<sub>2</sub></b>	Vitamine D retrouvée naturellement dans les plantes ou la forme artificielle souvent utilisée pour l'enrichissement des aliments d'origine végétale. Forme active : $1\alpha$ 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub> Aussi connue sous le nom d'ergocalciférol
<b>1<math>\alpha</math>-hydroxylase rénale</b>	Enzyme rénale. Représente la dernière étape (1 $\alpha$ -hydroxylation) de l'activation de la vitamine D .
<b>1<math>\alpha</math>-hydroxylase extrarénale</b>	Enzyme se retrouvant dans certains tissus, dans lesquels la $1\alpha$ 25(OH) <sub>2</sub> D serait produite.
<b>VDR</b>	Récepteur de la vitamine D qui lie la $1\alpha$ 25(OH) <sub>2</sub> D. Impliqué dans la régulation de l'expression des gènes vitamine D-dépendants.



## Annexe 2 : Auto-évaluation de la puberté

### Évaluation du développement pubertaire

#### Filles

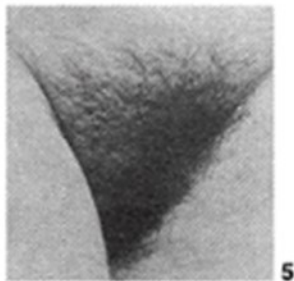
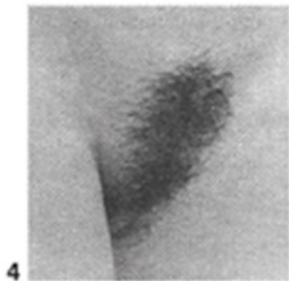
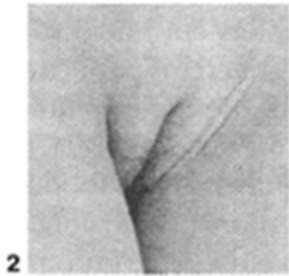
Stade	Seins	Poils pubiens
1	Aucun tissu glandulaire palpable	Aucun
	Aréole non pigmentée	
	Aucun bourgeon mammaire	
2	Tissu glandulaire palpable, continu au diamètre de l'aréole	Poils fins le long des grandes lèvres
	Mamelons et seins formant un bourgeon	
3	Tissu glandulaire sous l'aréole	Poils foncés et denses sur le pubis
	Mamelons de plus grande taille et début de pigmentation	
	Seins et aréoles sur le même plan	
4	Élargissement du sein	Poils foncés, denses et bouclés recouvrant le pubis comme chez les adultes, mais sans s'étendre vers les cuisses
	Plus forte pigmentation de l'aréole	
	Aréole et mamelon au-dessus du plan du sein	
5	Aréole et mamelon sur le même plan que le sein	Comme au stade 4, mais avec extension vers les cuisses

Référez-vous aux images, afin de déterminer à quel stade (1 à 5) vous êtes rendus.

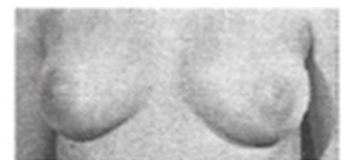
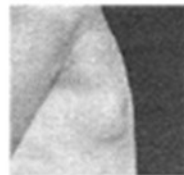
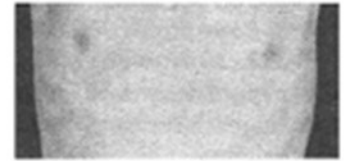
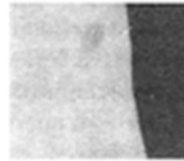
# Évaluation du développement pubertaire chez les filles

## Poils pubiens

1. Aucun poils pubiens



## Seins



Référez-vous aux images, afin de déterminer à quel stade (1 à 5) vous êtes rendues.

# Évaluation du développement pubertaire

## Garçons

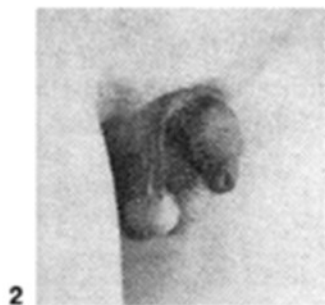
Stade	Taille des testicules	Poils pubiens
1	Longueur: < 2,5 cm Volume: ≤ 3 ml	Aucun
2	Longueur: > 2,5-3,0 cm Volume: > 3-6 ml	Augmentation testiculaire
3	Longueur: > 3,0-3,5 cm Volume: > 6-10 ml	Poils foncés, denses et bouclés s'étendant sur le pubis
4	Longueur: > 3,5-4,0 cm Volume: > 10-15 ml	De type adulte Pas d'extension vers la face interne des cuisses
5	Longueur: > 4,0 cm Volume: > 15 ml	Type et quantité adulte, sous forme de triangle inversé Extension vers la surface interne des cuisses, mais pas vers la ligne blanche ( <i>linea alba</i> )
6		De type adulte avec extension vers la <i>linea alba</i> et le bas de l'abdomen

Référez-vous aux images, afin de déterminer à quel stade (1 à 5) vous êtes rendus.

# Évaluation du développement pubertaire chez les garçons

## Poils pubiens

1. Aucun poils pubiens



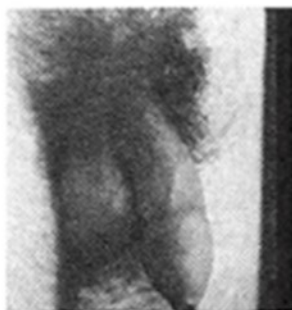
2



3

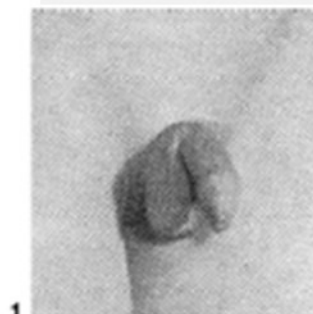


4

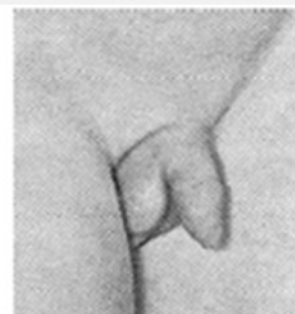


5

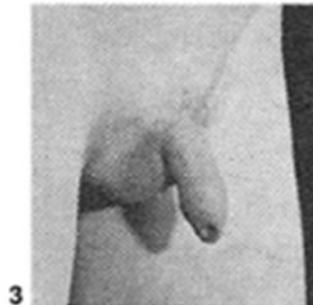
## Parties génitales



1



2



3





4



5

Référez-vous aux images, afin de déterminer à quel stade (1 à 5) vous êtes rendus.

# Annexe 3 : IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D

 REF IS-2700S	<b>IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D<sup>S</sup></b>	 Immunodiagnostic systems
Mode d'emploi	DIAGNOSTIC IN VITRO	CE

## Indications

### Destiné aux emplois de *diagnostic in vitro*

Le dosage IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D<sup>S</sup> (IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup>) sert à déterminer la quantité de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) et autres métabolites hydroxylés dans le sérum humain sur le système automatisé IDS-iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System). Les résultats utilisés, conjointement à d'autres données cliniques et de laboratoire, permettent au médecin d'évaluer les carences éventuelles de vitamine D chez l'adulte.

## Sommaire et explications

La vitamine D est un terme collectif utilisé pour désigner une famille de séco-stéroïdes très étroitement analogues. Au moment de l'exposition à la lumière solaire, la 7déhydrocholestérol, située en profondeur dans les couches de l'épiderme en phase de croissance active subit un clivage photolytique de l'anneau « B » pour produire la pré-vitamine D<sub>3</sub>, secondairement isomérisée en vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol). La vitamine D<sub>3</sub> et la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciferol) peuvent également être obtenues par supplémentation diététique ou en consommant certains aliments. La vitamine D<sub>2</sub> est métabolisée de manière semblable à la vitamine D<sub>3</sub><sup>1</sup>. La vitamine D est stockée dans les tissus adipeux et entre dans la circulation liée à la protéine de transport de la vitamine D (la VDBP) et à l'albumine<sup>2</sup>.

Dans le foie, la vitamine D est hydroxylée en 25OHD, qui circule également sous forme de complexe avec la VDBP. Une hydroxylation complémentaire d'une petite proportion de 25OHD a lieu dans le rein, sous la régulation directe de l'hormone parathyroïde et des niveaux de calcium ionisé pour former l'hormone calcitrope biologiquement active portant le nom de 1,25-dihydroxyvitamine D. L'hydroxylation supplémentaire de la vitamine D et son métabolisme produisent des composés hydrosolubles rapidement excrétés. L'activité de la vitamine D 25-hydroxylase hépatique n'est pas étroitement régulée, et les changements de production cutanée de vitamine D<sub>3</sub>, ou l'ingestion de vitamine D (D<sub>3</sub> or D<sub>2</sub>) ont pour effet de changer les niveaux circulatoires de 25OHD<sup>3</sup>.

La concentration sérique de 25OHD est considérée comme étant la mesure la plus fiable du niveau global de vitamine D et peut donc être utilisée pour déterminer les carences<sup>4</sup> éventuelles d'un patient en vitamine D.

## Description de la méthode

Ce dosage est basé sur une technologie de chimioluminescence. 10 µl de ces échantillons sont soumis à une étape de pré-traitement pour dénaturer la VDBP. Les échantillons traités sont ensuite neutralisés dans un tampon de dosage et un anticorps anti-25OHD spécifique marqué à l'acridinium est ajouté. Après une étape d'incubation, des particules magnétiques liées à la 25OHD sont ajoutées. Après une étape d'incubation supplémentaire, les particules magnétiques sont capturées avec un aimant. Après une étape de rinçage et l'ajout de réactifs d'activation, la lumière émise par le traceur d'acridine est inversement proportionnelle à la concentration de 25OHD de l'échantillon original.

## Mises en garde et précautions d'emploi

La solution IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> est une solution exclusivement conçue pour les emplois de *diagnostic in vitro* et ne peut pas être employée en usage interne sur les humains ou les animaux. Ce produit doit être utilisé de manière strictement conforme à la notice d'utilisation. Excepté lorsque la loi l'exige, IDS Limited ne sera pas tenu responsable de toute perte ou préjudice conséquents causés d'une manière ou d'une autre par le non-respect des instructions fournies.

**AVERTISSEMENT :** Ce kit contient des matières d'origine animale. Manipuler les réactifs du kit comme s'ils étaient susceptibles de transmettre un agent infectieux.

Les précautions adéquates devront être prises et les bonnes pratiques de laboratoire observées pour le stockage, la manipulation et l'élimination des réactifs du kit. L'élimination des réactifs du kit sera effectuée conformément aux règlements locaux.

### Azoture de sodium

Certains réactifs de ce kit contiennent de l'azoture de sodium (< 0,1 % masse pour masse) susceptible de réagir au contact des canalisations en plomb, en cuivre ou en laiton et former des azotures métalliques hautement explosifs. À l'élimination, rincer à grande eau pour éviter les accumulations d'azoture.

### Particules magnétiques

Les particules magnétiques contiennent du méthanol dont le volume est compris entre 3 % et 10 %.

Tox. aiguë 4.

TSOC-EU 1.

Irrit. YEUX 2.

Irrit. peau 2.

H302 Nocif en cas d'ingestion

H315 Provoque une irritation cutanée

H319 Provoque une sévère irritation des yeux

H370 Risque avéré d'effets graves pour les organes

P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/ du visage.

### Tampon de dosage

Le tampon de dosage contient du méthanol dont le volume est compris entre 10 % et 20 %.

Tox. aiguë 4.

TSOC-EU 1.

Irrit. YEUX 2.

Irrit. peau 2.

H302 Nocif en cas d'ingestion

H315 Provoque une irritation cutanée

H319 Provoque une sévère irritation des yeux

H370 Risque avéré d'effets graves pour les organes

P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/ du visage.

### Solution d'hydroxyde de sodium

Solution contenant de l'hydroxyde de sodium (< 0,5 M), à 0,5 % ≤ C < 2,0 %.

Irrit. YEUX 2.

Irrit. peau 2.

H315 Provoque une irritation cutanée

H319 Provoque une sévère irritation des yeux



P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/ du visage.

## Durée de validité et stockage des réactifs

Conserver la cartouche et les calibrateurs en position verticale dans l'obscurité à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler la cartouche ni les calibrateurs.

Durée de validité du réactif	Cartouche	Calibrateurs
Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	Jusqu'à la date de péremption	Jusqu'à la date de péremption
Après ouverture, entre 2 et 8 °C	21 jours	Jusqu'à la date de péremption
À bord du système*	21 jours	2,5 heures

\* Stabilité continue à bord.

<b>REF IS-2700S</b> 	<b>IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D<sup>S</sup></b>	
Mode d'emploi	DIAGNOSTIC IN VITRO	CE

### Collecte et entreposage des échantillons

Le dosage devra être effectué avec des échantillons de sérum (tubes à essai standard ou tubes contenant du gel de séparation du sérum).

Stabilité de stockage des échantillons	Durée
Température ambiante 2 à 8 °C	3 jours
Cycles de congélation/décongélation	3

Pour le dosage IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup>, les types de tubes suivants présentent les corrélations suivantes :

- Tubes séparateurs de sérum :  
 $Y = 1,00 \times (\text{sérum}) + 0,4 \text{ ng/ml}$  ;  $R^2 = 0,97$   
 $Y = 1,00 \times (\text{sérum}) + 1,0 \text{ nmol/l}$  ;  $R^2 = 0,97$
- Tubes plasma sur héparine de lithium :  
 $Y = 0,84 \times (\text{sérum}) - 2,7 \text{ ng/ml}$  ;  $R^2 = 0,99$   
 $Y = 0,84 \times (\text{sérum}) - 6,8 \text{ nmol/l}$  ;  $R^2 = 0,99$
- Tubes plasma sur héparine de sodium :  
 $Y = 0,83 \times (\text{sérum}) - 2,1 \text{ ng/ml}$  ;  $R^2 = 0,99$   
 $Y = 0,83 \times (\text{sérum}) - 5,3 \text{ nmol/l}$  ;  $R^2 = 0,99$

#### NOTE :

- i. Le plasma d'EDTA ne peut pas être utilisé avec le dosage IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup>.
- ii. Les spécimens devront être séparés aussitôt que possible après leur prélèvement. Pour un stockage à long terme, conserver à -20 °C ou à une température inférieure. Éviter les cycles répétés de congélation-décongélation des échantillons.
- iii. Les échantillons contenant de la matière particules en suspension devront être centrifugés avant de procéder au dosage.
- iv. Ne pas utiliser les échantillons soumis à une désactivation par la chaleur.
- v. Pour minimiser tout effet d'évaporation possible, les échantillons, calibrateurs et contrôles devront être mesurés dans les 2,5 heures suivant leur placement sur le système.
- vi. Certains tubes de prélèvement d'échantillon disponibles dans le commerce sont susceptibles d'influencer les résultats des tests dans certains cas particuliers.
- vii. Il est recommandé de suivre les instructions du fabricant de tubes, en particulier lors du traitement des échantillons dans les tubes primaires.

### Procédure

#### Matériels fournis

##### Cartouche de réactif

###### MPV1

Particules magnétiques enduites de 25OHD dans un tampon de phosphate contenant du méthanol (au volume compris entre 3 % et 10 %) avec de l'azoture de sodium en tant qu'agent de conservation (< 0,1 %), 1 bouteille de 2,0 ml.

###### CONJ

Anticorps polyclonal de mouton anti-25OHD marqué avec un dérivé d'ester d'acridinium dans un tampon contenant des protéines bovines, de mouton, de lapin, et de souris et de l'azoture de sodium comme agent de conservation (< 0,1 %) dans 1 bouteille de 10,1 ml.

###### NaOH

Solution d'hydroxyde de sodium (< 0,5 M), 1 bouteille, 5,2 ml.

###### BUF

Tampon de dosage contenant des composés de déplacement exclusifs, du méthanol (entre 10 % et 20 %) et de l'azoture de sodium comme agent de conservation (< 0,1 %) dans 1 bouteille de 26 ml.

#### Calibrateurs

CAL A
CAL B

Matrice tampon de sérum d'origine équine contenant de la 25OHD et de l'azoture de sodium comme agent de conservation (< 0,1 %), 1 de chacun des 2 niveaux de concentration, 2,5 ml.

#### Mini CD

Contient les notices d'utilisation pour les réactifs IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> et les fichiers CRY.

#### Matériels requis non fournis

Système automatisé multi-discipline IDS-iSYS  
 (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System) : IS-310400.  
 Kit de contrôle IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup>  
 (IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> Control Set) : IS-2730S.  
 Cube de cuvettes IDS-iSYS (IDS-iSYS Cuvettes Cube) : IS-CC100.  
 Liquide de circuit IDS-iSYS (IDS-iSYS System Liquid) : IS-CS100.  
 Solution de lavage IDS-iSYS (IDS-iSYS Wash Solution) : IS-CW100.  
 Triggers IDS-iSYS (IDS-iSYS Triggers Set) : IS-CT100.  
 Système de vérification à cartouche IDS-iSYS  
 (IDS-iSYS Cartridge Check System) : IS-6010.  
 Coupelles IDS-iSYS (IDS-iSYS Sampe Cups) (500 µl) : IS-SC105.

#### Matériels disponibles sur demande

##### Certificat d'analyse

### Procédure de dosage

#### Cartouche de réactif

Les réactifs fournis dans le kit sont prêts à l'emploi.

Avant de charger une nouvelle cartouche sur le système IDS-iSYS, agiter le récipient de particules magnétiques d'un geste rotatif et vif. Cela aura pour effet de remettre en suspension les particules magnétiques s'étant déposées durant le transport et le stockage. Vérifier qu'il n'y a pas de formation de mousse sur les réactifs de la cartouche.

Le code-barres doit être lu au moment où la cartouche est chargée sur le plateau à réactif. Lorsque la lecture de l'étiquette par le lecteur de code-barres de l'analyseur échoue, il est possible de procéder manuellement pour saisir les données du code-barres (voir le Mode d'emploi de l'IDS-iSYS).



Une fois la cartouche sur compartiment réactif, le système effectue automatiquement le mélange des particules magnétiques pour maintenir l'homogénéité. Charger la cartouche sur le plateau réactif et attendre au moins 40 minutes avant de commencer le dosage. Si la cartouche est retirée du plateau réactif, conserver la cartouche dans l'obscurité et en position verticale à une température comprise entre 2 et 8 °C.

#### Calibrateurs

Les calibrateurs 25OHD sont prêts à l'emploi. Laisser les calibrateurs à température ambiante pendant 10 minutes puis agiter doucement les flacons à la main. Éviter la formation de mousse. Pipeter environ 200 µl des calibrateurs dans les coupelles à échantillon et les placer sur le système.

#### NOTE :

- i. JETER toute matière restant dans les coupelles après utilisation.
- ii. NE PAS remettre la matière dans les flacons de calibrateur.

	<b>IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D<sup>S</sup></b>	
<b>Mode d'emploi</b>	<b>DIAGNOSTIC IN VITRO</b>	<b>CE</b>

### Étalonnage du système

Deux calibrateurs de 25OHD sont nécessaires pour réaliser l'ajustement de la courbe maîtresse. Ces calibrateurs sont fournis avec le kit ; ne pas utiliser de calibrateurs provenant d'un autre lot. Tous les niveaux de contrôle 25OHD **DOIVENT** être mesurés en double en même temps que les calibrateurs, afin d'ajuster la courbe maîtresse.

Utiliser les calibrateurs de niveau A et B pour ajuster la courbe maîtresse aux réactifs à bord du système. Vérifier la présence d'une cartouche de 25OHD sur le plateau à réactif ainsi que la disponibilité de la courbe maîtresse de la cartouche dans la base de données. Au cas où les données correspondant au lot de calibrateurs ne sont pas disponibles à bord du système, charger les données à l'aide du mini CD fourni avec le kit.

Pendant l'étalonnage, les calibrateurs sont mesurés en triplicata. Un CV des RLU de > 7 % se traduit par un échec de l'étalonnage. Il sera possible d'enlever un réplicat afin de répondre aux exigences d'étalonnage. Tous les niveaux de contrôle 25OHD doivent être analysés en double pour calibrer le système. Vérifier et approuver l'étalonnage suivant l'évolution d'étalonnage affichée dans les fenêtres d'étalonnage. Jeter les calibrateurs et les contrôles du plateau à échantillons après utilisation.

### Fréquence d'étalonnage

Il est nécessaire de procéder à un nouvel étalonnage :

- À chaque fois qu'un nouveau lot de cartouches est chargé à bord du système.
- À chaque fois qu'un nouveau lot de triggers ou de cuvettes est utilisé.
- Lorsque les valeurs de contrôle ne tombent pas dans les intervalles définis.
- Lorsque l'intervalle d'étalonnage de 14 jours a expiré.
- Après une opération d'entretien ou de dépannage de l'analyseur.

La vérification de l'étalonnage est automatique et gérée par le Système IDS-iSYS.

### Contrôle qualité

Le kit de contrôle IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> Control Set (IS-2730S) est nécessaire pour effectuer le contrôle qualité. Les contrôles doivent être testés au moins une fois toutes les 24 heures, lorsque le test est en cours et pendant chaque étalonnage, conformément à la réglementation locale, de l'état et/ou fédérale, aux exigences en matière d'accréditation, ainsi qu'à la procédure qualité de votre laboratoire. Il est recommandé, pour les laboratoires testant les spécimens plusieurs fois par jour, de mesurer les contrôles à chaque changement d'équipe.

Consulter le mode d'emploi du kit de contrôle IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> Control Set pour prendre connaissance des procédures de préparation et de manipulation.

### Détermination des niveaux de 25OHD des échantillons

Traiter les échantillons conformément au mode d'emploi de l'IDS-iSYS

### Calcul des résultats

La concentration de 25OHD de chaque échantillon est automatiquement calculée. L'affichage de chaque concentration (sur écran ou imprimé) est produit en fonction des réglages de l'utilisateur.

Pour convertir les résultats en unités IS :

$$\text{nmol/l} = \text{ng/ml} \times 2,5$$

Le dosage IDS-iSYS de la 25OHD<sup>S</sup> utilise un ajustement de courbe logistique à 4 paramètres (4PL) pour calculer les concentrations de 25OHD.

### Dilution

Les échantillons dont les concentrations de 25OHD se situent au-dessus de l'intervalle de validité devront faire l'objet d'une dilution manuelle avec un échantillon de sérum humain basse concentration à raison d'un coefficient de dilution de 1/2. Les résultats des échantillons dilués doivent être multipliés par le facteur de dilution 2 et corrigés par rapport à la concentration de l'échantillon bas.

### Limitations d'emploi




1. Comme dans le cas d'une procédure de diagnostic, les résultats doivent être interprétés en parallèle avec la présentation clinique du patient et les autres informations à la disposition du clinicien.
2. Les caractéristiques de performance de ce dosage n'ont pas été établies chez une population pédiatrique.
3. Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines en réactif, interférant ainsi sur les immunodosages in vitro<sup>®</sup>. Les patients régulièrement exposés aux animaux ou aux produits du sérum d'origine animale sont susceptibles de provoquer des interférences et des valeurs anormales peuvent être observées.
4. Ne pas utiliser d'échantillons montrant des signes d'hémolyse. Une concentration supérieure à 40 mg/dl d'hémoglobine peut entraîner de fausses valeurs en baisse.
5. Les substances suivantes n'influent pas sur le dosage IDS-iSYS de la 25OHD<sup>S</sup> lorsque les concentrations présentées dans le tableau suivant se situent en-dessous de la limite indiquée.

Agent potentiellement influent	Limite de concentration
Triglycérides	500 mg/dl
Bilirubine	5 mg/dl
Hémoglobine	40 mg/dl
Biotine	300 nmol/l
HAMA	500 ng/ml
Facteur rhumatoïde	1500 IU/ml
Érythrocytes	0,2 %
Vitamine DBP	2000 ng/ml

### Valeurs normales prévues

Il n'existe pas de convention universelle quant à la concentration optimale de 25OHD. Les plages devront être basées sur les valeurs de décision clinique applicables aux deux sexes de tous les âges plutôt que sur des plages de référence de 25OHD basées sur la population.

Dans le cas de la 25OHD, il existe également de nombreux autres facteurs pouvant influencer ces valeurs : le régime alimentaire, l'heure de la journée, l'exposition au soleil, la saison, la situation géographique, l'âge, l'utilisation de crème solaire et/ou d'une tenue de protection, ainsi que la pigmentation de la peau<sup>6-10</sup>.

<b>REF IS-2700S</b> 	<b>IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D<sup>S</sup></b>	
<b>Mode d'emploi</b>	<b>DIAGNOSTIC IN VITRO</b>	

À partir d'une étude des publications disponibles<sup>11-24</sup>, les recommandations relatives aux niveaux de 25OHD sont indiquées ci-dessous :

Statut Vitamine D	Plage (ng/ml)	Plage (nmol/l)
Carence	< 20	< 50
Insuffisant	20 – < 30	50 – < 75
Suffisant	30–100	75–250

### Données relatives à la performance

Les données représentatives relatives à la performance sont indiquées. Les résultats obtenus au niveau des laboratoires individuels sont susceptibles de varier.

#### Intervalle de mesures (intervalle de validité)

L'intervalle de validité du dosage IDS-iSYS de la 25OHD<sup>S</sup> est de 7 à 125 ng/ml (18 à 313 nmol/l). Toute valeur indiquée inférieure à 7 ng/ml (18 nmol/l) devra être rapportée comme suit : « < 7 ng/ml (< 18 nmol/l) ».

#### Sensibilité

La limite de blanc (LoB), la limite de détection (LoD) et la limite de quantification (LoQ) ont été déterminées selon les directives du protocole CLSI EP17-A.

Sensibilité	Niveaux de 25OHD
LoB	0,6 ng/ml (1,5 nmol/l)
LoD	2,4 ng/ml (6,0 nmol/l)
LoQ	7,0 ng/ml (17,5 nmol/l)

#### Précision

La précision a été évaluée conformément à un protocole modifié conforme à la norme CLSI, document EP-5A2, « Évaluation des performances de précision des méthodes de mesures quantitatives ». 6 échantillons de sérum ont été analysés à l'aide de 3 lot(s) de réactifs en double, deux fois par jour pendant 20 jours (n = 80 réplicats par échantillon) sur 3 système(s).

Échantillon	Moyenne (ng/ml)	Intra-série		Total	
		ET	CV%	ET	CV%
1	12,0	0,7	6,2%	1,4	11,6%
2	25,3	1,3	5,3%	2,4	9,3%
3	36,2	2,0	5,5%	3,3	9,2%
4	52,1	2,5	4,8%	4,4	8,4%
5	74,2	3,2	4,3%	5,1	6,9%
6	116,5	5,4	4,6%	7,3	6,3%

Échantillon	Moyenne (nmol/l)	Intra-série		Total	
		ET	CV%	ET	CV%
1	30,0	1,8	6,2%	3,5	11,6%
2	63,3	3,3	5,3%	6,0	9,3%
3	90,5	5,0	5,5%	8,3	9,2%
4	130,3	6,3	4,8%	11,0	8,4%
5	185,5	8,0	4,3%	12,8	6,9%
6	291,3	13,5	4,6%	18,3	6,3%

#### Linéarité

La linéarité a été évaluée selon la norme CLSI, document EP-6A, « Évaluation de la linéarité des procédures de quantification : Méthode statistique ». Des échantillons contenant diverses concentrations en 25-hydroxyvitamine D ont été analysés en double. Les concentrations moyennes obtenues ont été comparées aux concentrations prévues. Les échantillons ont été préparés en diluant un échantillon patient élevé avec un échantillon patient bas avant

l'analyse. La régression linéaire des concentrations observées par rapport aux concentrations prévues est :

$$\text{Observée} = 1,03 \times (\text{estimée}) + 0,7 \text{ ng/ml}$$

$$\text{Observée} = 1,03 \times (\text{estimée}) + 1,8 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Coefficient de régression } R^2 : 0,99$$

#### Traçabilité

Le dosage IDS-iSYS 25-OH D est aligné à la méthode par dilution isotopique en chromatographie liquide / spectrométrie de masse en tandem (ID-LC-MS/MS) 25-OH D, suivant la méthode de référence de la procédure (RMP) utilisée par le Programme de Standardisation de la Vitamine D (VDSP). La RMP ID-LC-MS/MS est traçable par rapport à la SRM (Standard Reference Material) du National Institute of Standards and Technology (NIST) 2972<sup>25,26</sup>.

89 échantillons dans la plage de 7,3 à 145,1 ng/ml (18,3 à 362,8 nmol/l) ont été utilisés pour évaluer la traçabilité de l'IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> par rapport au dosage LC-MS/MS, lequel est à son tour standardisé par la NIST SRM 2972 et la RMP ID-LC-MS/MS à l'aide d'échantillons VDSP. La relation entre l'IDS-iSYS (y) et la LC-MS/MS (x) traçable est décrite à l'aide de la régression de Passing-Bablok :

$$\text{IDS-iSYS} = 0,98 \times (\text{LC-MS/MS}) + 1,4 \text{ ng/ml}$$

$$\text{IDS-iSYS} = 0,98 \times (\text{LC-MS/MS}) + 3,5 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Intervalle de confiance de 95 \% de la pente} : 0,89 \text{ à } 1,08$$

$$\text{Intervalle de confiance de 95 \% de l'intersection} :$$

$$-1,1 \text{ à } 4,4 \text{ ng/ml}$$

$$-2,8 \text{ à } 11,0 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Pearson coefficient de corrélation, } r : 0,93$$

#### Comparaison méthodologique

Le dosage IDS-iSYS 25OHD<sup>S</sup> a été comparé à un immunodosage en chimioluminescence automatisé reconnu (CLIA) pour la détermination quantitative de la 25OHD, d'après CLSI EP-9A2, « Comparaison méthodologique et estimation de l'erreur systématique avec des échantillons patient ». Un total de 333 échantillons ayant été sélectionnés pour représenter une large plage de concentrations de 25OHD [7,0 – 102,7 ng/ml (17,5 – 256,8 nmol/l)] ont été analysés selon chacune des méthodes. Une analyse de régression Passing-Bablok a été réalisée sur les données comparatives :

$$\text{IDS-iSYS} = 0,98 \times (\text{CLIA}) + 0,6 \text{ ng/ml}$$

$$\text{IDS-iSYS} = 0,98 \times (\text{CLIA}) + 1,5 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Intervalle de confiance de 95 \% de la pente} : 0,94 \text{ à } 1,03$$

$$\text{Intervalle de confiance de 95 \% de l'intersection} :$$

$$-0,9 \text{ à } 1,8 \text{ ng/ml}$$

$$-2,3 \text{ à } 4,5 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Pearson coefficient de corrélation, } r : 0,95$$

#### Spécificité

Substance	Réaction croisée (%)
25-hydroxyvitamine D <sub>3</sub>	102%
Cholécalciférol (D <sub>3</sub> )	0%
Ergocalciférol (D <sub>2</sub> )	1%
3-épi-25(OH)D <sub>3</sub>	1%

La spécificité de la 25-Hydroxy-Vitamine D<sub>2</sub> a été déterminée à partir de l'analyse d'échantillons de patients supplémentés avec de l'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) par LC-MS/MS.

Un total de 25 échantillons ayant été sélectionnés pour représenter une large plage de concentrations de 25OHD<sub>2</sub> [2,0 – 120,4 ng/ml (5,0 – 301,0 nmol/l)] par LC-MS/MS ont été analysés selon chacune des méthodes. Une analyse de régression Passing-Bablok a été réalisée sur les données comparatives :


$$\text{IDS-iSYS} = 0,95 \times (\text{LC-MS/MS}) - 0,1 \text{ ng/ml}$$

$$\text{IDS-iSYS} = 0,95 \times (\text{LC-MS/MS}) - 0,3 \text{ nmol/l}$$

$$\text{Pearson coefficient de corrélation } r : 0,90$$



# Annexe 4 : Questionnaire de fréquence

  
CHU Sainte-Justine  
*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*  
*Pour l'amour des enfants*

  
Université  
de Montréal

## QUESTIONNAIRE DE FRÉQUENCE

No: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_ (Jour/Mois/Année)

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>A. BOISSONS</b>							
1. Lait (entier, 2%, 1%, écrémé, au chocolat, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Lait évaporé ou condensé sucré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Cacao ( à partir de préparation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 sachet	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Jus non enrichi en calcium (orange, pomme, raisin, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Jus d'orange enrichi en calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Lait de vache enrichi en calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Boisson de soya enrichie en calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Boisson de soya enrichie de vitamine D et calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Lait ajouté au thé et café (crème, 2%, 1%, écrémé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 c. à table (15ml)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Boisson gazeuse (Coca-cola, Pepsi, 7up...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 canette (355ml)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Lait frappé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Yogourt à boire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Lait de poule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>B. OEUF/PRODUITS LAITIERS</b>							
1. Oeuf McMuffin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Oeuf (frit, brouillé, omelette)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 oeuf	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Fromage à tartiner/ en préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Sauce au fromage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Fromage fondu en tranches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>B. OEUFS/PRODUITS LAITIERS (suite)</b>							
6. Fromage cottage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Ricotta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Fromage bleu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Fromage à pâte dure (cheddar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Yogourt (aromatisé ou nature) ou Yop	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Fromage à la crème	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 c. à table (30 ml)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Fromage non réduit en gras (régulier ou fondu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche (30 g)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Fromage partiellement écrémé (régulier ou fondu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche (30g)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Beurre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 c. à table	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>C. LÉGUMES ET LÉGUMINEUSES</b>							
1. Fèves au lard	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Pommes de terre en escalopes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Fèves de soya	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Brocoli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Pois, fèves de Lima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Lentilles ou haricots séchés (haricots rouges, pois chiches)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Légumes à feuilles vertes (épinards, palak), salades de légumes variés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Patates douces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Navet, daïkon, lobok, luobo, radis, racine de lotus, chou-fleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>C. LÉGUMES ET LÉGUMINEUSES</b>							
10. Autres légumes (céleri, champignons)(crus ou cuits)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Patates pilées avec lait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Haricots (verts, parchemin, mange-tout)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Pois mange-tout, carottes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Chou, Choux de Bruxelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Laitue, salade, laitue chinoise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Courge jaune, courge d'hiver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
16. Courge d'été, zucchini, aubergine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
17. Salade de chou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>D. FRUITS</b>							
1. Fruits frais (pommes, poires, mangues, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 fruit moyen, 1/2 tasse ou 1 morceau	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>E. PAIN, GRAINS ET CÉRÉALES</b>							
1. Pain blanc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Pain de blé entier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Gaufres/Crêpes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Muffins, biscuits et pain de maïs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Petits pains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 pain	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Céréales au son/granolas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Crème de blé instantannée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Céréales sans sucre (Corn Flakes, Rice Krispies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence?			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Remplir UNE seule colonne	Par jour	Par semaine		Par mois	Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)
<b>E. PAIN, GRAINS ET CÉRÉALES (suite)</b>							
9. Riz, riz sauvage (à la vapeur ou bouilli)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Craquelins (soda/grignotines)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12 craquelins	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>F. VIANDE/POISSON</b>							
1. Poisson, viande en sauce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Porc (en côtelettes, BBQ, émincé, bouilli, haché, pané, frit, rôti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	255g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Poulet, canard, oie (BBQ, rôti, frit, à la vapeur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Poisson frais, chair de poisson (vapeur, au four, poché)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Poisson enrobé de pâte (pané, bâtonnets de poisson ou crevettes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 morceaux	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Mollusques crustacés (palourdes, crevettes, etc.) bouilli, vapeur, sauté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Saumon en boîte avec arêtes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Éperlan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Boulettes de viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Steak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	200 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Boeuf braisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	200 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Viande froide (dinde, salami, baloné, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche (30g)	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Hot dogs, saucisse fumée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 hot dog	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Viande ou poisson salé ou séché	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Hareng de l'Atlantique (mariné)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	100 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
16. Barbotte (vapeur ou poché)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>F. VIANDE/POISSON (suite)</b>							
17. Sardines sans peau (dans l'eau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 sardines	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
18. Maquereau (en boîte ou égoutté)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	100 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
19. Crevettes (en boîte ou égoutté)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	128 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
20. Foie de poulet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	100 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
21. Chèvre ou agneau (au cari, haché, émincé, kebab, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse, kebab 6po, 2 kofta ou galette de 3po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
22. Boeuf (au cari, haché, émincé, kebab, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse, kebab 6po, 2 kofta ou galette de 3po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
23. Casserole au poulet (poulet Tetrizzini, à la Kiev, chasseur, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>G. METS DIVERS</b>							
1. Soupe en boîte (en crème) (champignons, poulet)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Soupe en boîte (non en crème) (tomates, poulet et nouilles)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Pâtes avec sauce tomate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Pâtes avec sauce à la crème	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Pâtes au fromage ou à la viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Macaroni au fromage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 1/8 tasses	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Soufflé au fromage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	95 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Lasagne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	213 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Quiche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	100 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Canneloni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Pizza (sans viande)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche moyenne	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>G. METS DIVERS (suite)</b>							
12. Pizza (avec viande)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tranche moyenne	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Hamburger ou Hamburger avec fromage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Enchilada ou burrito aux haricots	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Burrito à la viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
16. Ragoût à la viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
17. Chili con carne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
18. Soupe aux haricots (petits haricots blancs, pois cassés, lentilles etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
19. Sauté aux légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>H. DIVERS</b>							
1. Tofu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Amandes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/3 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>I. DESSERTS ET COLLATIONS</b>							
1. Fudgesicle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Tarte à la crème pâtissière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 morceau	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Crème ou lait glacé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Pouding (à base de lait)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Yogourt glacé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Gâteau, beigne, tarte, brioche danoise, chocolat (bonbon ou barre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 morceau ou unité ou 5 chocolats	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Collations croustillantes (maïs soufflé, chips, nachos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence?			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Remplir UNE seule colonne				Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
	Par jour	Par semaine	Par mois				
<b>I. DESSERTS ET COLLATIONS (suite)</b>							
8. Sorbet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>J. METS AMÉRINDIENS</b>							
1. Riz frit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Soupe de maïs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Racines de trèfle (brutes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Feuilles de pissenlit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Amélanches (baies de Saskatoon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Framboisiers noirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Fruits d'églantier (bruts)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	100 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Pain bannock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Morue séchée, salée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Soupe aux têtes de poisson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Aiglefin, flétan, brochet, abalone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Poisson-chandelle, cuit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Prunes de mer noires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Palourdes, non cuites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Ragoût de viande d'original ou de phoque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>K. METS CHINOIS</b>							
1. Herbes médicinales chinoises (thé au ginseng ou autre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G



	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
<b>K. METS CHINOIS (suite)</b>							
2. Haricots, pois séchés (bouilli)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Choi sum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Bok choy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Melon amer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Champignons chinois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Ciboulette chinoise, ciboulette chinoise en fleur, gow choy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Riz congee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 tasses	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Riz frit, chow fun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Côtes levées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 côtes de 3 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Soupe (nouilles, légumes, oeufs, volaille, poisson) Won ton	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
12. Nouilles frites ou chow mein avec viande/fr. mer et légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Sauté au porc ou au boeuf avec légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	400 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Sauté au poulet avec légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	400 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Sauté aux crevettes, fr. mer ou boulettes de poisson avec légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	400 g	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
16. Galettes de riz gluant sucré (nor mei)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
17. Rouleaux de printemps frits, pâtés impériaux, won ton frits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité de 4 x 1.5 po ou 4-5 won ton	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
18. Petits pains chinois à la vapeur avec porc, boeuf ou poulet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 pain 2.5 po de long	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
19. Boulettes chinoises à la vapeur (nature, porc, crevettes, poulet, shao-mei)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 boulette 2.5 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
20. Bâtonnets de farine de riz chuen fun (aux légumes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 bâtonnet 1 x 8 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence?			Portion moyenne	Grosueur de vos portions		
	Remplir UNE seule colonne				Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
	Par jour	Par semaine	Par mois				
<b>K. METS CHINOIS (suite)</b>							
21. Bâtonnets de farine de riz, chuen fun (au porc, boeuf ou crevettes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 bâtonnet 1x 8 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
22. Riz aux feuilles de lotus (au porc ou poulet) ba bao fan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
23. Boulettes de boeuf à la vapeur avec châtaignes d'eau, boulettes de porc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 boulettes 1 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
24. Gâteaux de taro frits à la viande ou porc, boulettes chinoises frites à la viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 gâteau 1x 3 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
25. Haricots rouges (en gâteau, bouillie) boulettes (sésames frites, riz gluant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité 1 x 2.5 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
26. Pâtisserie chinoises, tarte aux oeufs à la crème ou crème pâtissière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité moyenne 3 po diamètre	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
27. Petits pains sucrés à la vapeur (pâte d'haricots, dates, lotus, sésame)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 pain 2.5 po de long	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
<b>L. METS DE L'ASIE DU SUD</b>							
1. Raita, avec légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
2. Fromage (panir) (au cari, malai kofta, matar pani)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
3. Sabji de brocoli, sauté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
4. Cari aux pois/matar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
5. Cari aux lentilles/dal/pois chiches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
6. Okra ou bhindi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
7. Crêpe, chappati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité de 6 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
8. Riz (bouilli, nature ou pulao)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
9. Cari au porc, kofta, sans légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse, kebab 6po, 2 kofta ou galette de 3 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
10. Barfi/ladoo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 morceau	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
11. Gulab jamun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 morceau	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

	À quelle fréquence? Remplir UNE seule colonne			Portion moyenne	Grosseur de vos portions		
	Par jour	Par semaine	Par mois		Plus petites que la moyenne (petites)	Moyennes (moyennes)	Plus grandes que la moyenne (grandes)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<b>L. METS DE L'ASIE DU SUD (suite)</b>							
12. Halva suji ka/lentilles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
13. Khir (riz au lait)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
14. Rasmalai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 morceau	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
15. Pakoras aux légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
16. Dal ki pakori/vada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
17. Dahi papri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
18. Bhajia, sev, gathia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4 tasse	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G
19. Tikia, galettes de patates, croquettes de légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 unité de 3 po	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> G

**M. Autres facteurs**

Combien de minutes par jour faites-vous de l'activité physique? (Jouer à l'extérieur)    \_\_\_ < 30 min    \_\_\_ 30-60 min    \_\_\_ > 60 min

Quel type d'activité physique faites-vous?    \_\_\_ Marche    \_\_\_ Saut à la corde    \_\_\_ Course (sport d'équipe)

Avez-vous effectué un voyage dans un pays ensoleillé dans les 6 derniers mois?

Oui    Non

--	--

## SUPPLÉMENTS NUTRITIONNELS

Dans cette section, il est question de votre consommation de suppléments de calcium et de vitamine D, pris seuls ou dans des multivitamines. Pour chaque aliment, veuillez inscrire la quantité de calcium et de vitamine D que vous prenez actuellement (par exemple, 500 mg de calcium élémentaire) et le nombre moyen de fois que vous prenez de ce supplément par semaine. Dans le cas du calcium, vous devez indiquer la quantité de calcium élémentaire comprise dans les suppléments.

	À quelle fréquence? (nombre de fois en moyenne)	Depuis combien de temps? (en années et en mois)	
	Par semaine	Années	Mois
<b>N. CALCIUM ÉLÉMENTAIRE</b> (pris seul, combiné avec la vitamine D ou dans des multivitamines)			
Quantité de calcium élémentaire: _____ (mg)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quantité de calcium élémentaire: _____ (mg)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quantité de calcium élémentaire: _____ (mg)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## O. VITAMINE D

(prise seule, y compris sous forme d'huile de foie de morue ou de flétan, combinée avec du calcium ou dans des multivitamines)

Quantité de vitamine D: _____ (UI)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quantité de vitamine D: _____ (UI)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quantité de vitamine D: _____ (UI)			
Marque: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Autres minéraux; veuillez préciser:

---



---



---

**Annexe 5 : Approbation du projet par le comité d'éthique  
CHU Sainte-Justine**

## **Annexe 6 : Formulaire de consentement**

