

# Diagnostic et prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache chez le nourrisson

## Diagnosis and management of cow's protein milk allergy in infant

Mazigh Sonia, Yahiaoui Salem, Ben rabe Rania, Fetni Ilhem, Sammoud Azza

*Department of Pediatric Medicine C, Children Hospital of Tunis,  
Faculté de Médecine de Tunis. Université de Tunis El Manar*

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** L'allergie aux protéines de lait de vache peut être responsable d'une très grande variété de symptômes et peut être due à une réaction IgE et non IgE médiée.

Les questions qui restent d'actualité sont d'ordre diagnostic (quels sont les tableaux cliniques évocateurs et la place des tests allergiques dans la prise en charge ?) et thérapeutique (quel type de régime d'éviction peut-on proposer et pour quelle durée ?)

**Méthodes :** Nous avons consulté la base de données, Pub Med, Science Direct, Cochrane Library en utilisant les mots clés, allergie aux protéines de lait de vache, guideline, enfant. Les niveaux de preuve étaient A,B,C.

**Résultats :** La symptomatologie n'est pas spécifique et une analyse précise de l'histoire clinique et un examen physique minutieux permet d'évoquer le diagnostic. La confirmation par les tests cutanés et le dosage des Ig E spécifiques manque de spécificité. Le diagnostic est basé sur la disparition des signes cliniques sous régime d'exclusion à base d'hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache, pendant deux à quatre semaines. En l'absence d'amélioration, une mixture d'acides aminés est prescrite. Le test de réintroduction des protéines de lait de vache qui se fera à l'âge de 12 mois à l'hôpital, a remplacé le test de provocation oral qui reste le gold standard pour le diagnostic.

**Conclusion :** l'importance de critères diagnostiques bien définis est primordiale pour éviter que des régimes d'exclusion soient prescrits inutilement et éviter des retards diagnostics source de malnutrition.

### Mots-clés

Allergie aux protéines de lait de vache, dosage des IgE spécifiques anti protéines de lait de vache, prick test, hydrolysats de protéines de lait de vache ,mixture d'acides aminés , enfant .

### SUMMARY

**Background:** Cow's milk protein allergy (CMPA) can be responsible of a variety of symptoms and can be caused by IgE or non-IgE-mediated reactions. The remaining questions concern the diagnosis (what are the most suggestive clinical manifestations, the laboratory evaluations which play a supporting role, and the management of CMPA in breast fed infants and formula-fed infants.

**Methods:** Review of the pub med, science direct, Cochrane library, using the key words cow's milk protein allergy, guideline, and child. Evidence was levelled A, B, C.

**Results:** No symptom is pathognomonic. A thorough history and careful clinical examination are necessary to suspect the disease. Skin prick tests, and serum specific IgE are only indicative of sensitization to CMP. A double-blind placebo-controlled challenge is considered the gold standard in diagnosis, but in practice only an open challenge is performed. The patient with suspected pathology will follow a cow's milk free diet for 2-4 weeks. Formula-fed infants get an extensively hydrolyzed formula. If the allergy is present, clinical manifestations will disappear. If symptoms do not improve, an amino acid based formula should be considered. In severe Cow's milk protein allergy with life-threatening symptoms, an amino-acid formula is recommended. The infant should be maintained on an elimination diet until the infant is between 9-12 months or at least for 6 months. The overall natural evolution of the disease is favorable with most patients achieving tolerance to milk by the age of five years.

**Conclusion:** The importance of defined diagnostic criteria needs to be emphasized. It precludes infants from an unnecessary diet and avoids delay in diagnosis, which can lead to malnutrition.

### Key - words

Cow's milk allergy, skin prick test, serum specific IgE, extensively hydrolyzed formula, amino acid based formula, child.

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant. Elle se définit par toute réaction adverse et reproductible, via une hypersensibilité immunologique, suite à l'ingestion de protéines de lait de vache (PLV). Elle est la conséquence d'une immunisation contre l'une des 30 protéines qui composent le lait de vache et les préparations pour nourrisson. Les caséines et les bêta globulines sont le plus souvent en cause. La caséine est impliquée dans les formes persistantes des APLV [1]. Actuellement, toutes les réactions adverses au lait de vache sont appelées « allergie au lait de vache » suivie de la dénomination IgE-médiée ou non IgE-médiée en fonction du mécanisme immunologique impliqué [2,3]. Le diagnostic positif est souvent difficile en raison du polymorphisme des manifestations cliniques non spécifiques et l'absence de test de confirmation simple. L'APLV est suspectée cliniquement chez 1 à 17 % des enfants alors que la prévalence varie de 2% à 3%. Le traitement reposant sur l'éviction de l'allergène est simple et efficace dans la majorité des cas mais certains malades posent un problème de prise en charge [4].

Les problèmes qui se posent actuellement sont d'ordre diagnostique et thérapeutique : 1/Quels sont les tableaux cliniques les plus évocateurs d'APLV ? 2/ Quelle est la place des tests allergiques dans la prise en charge de l'APLV ? 3/ Quel est le régime d'éviction, le plus adapté, pouvant être proposé à un enfant suspect d'APLV ?

## MÉTHODES

Critères d'inclusion : Pour faire cette revue de la littérature, les bases de données consultées étaient Pubmed clinical Queries, Science direct, Cochrane library en recherchant les articles originaux et les mises au point, review et médical position statement sur les dix dernières années de 2002 à 2013. Les langues des articles sélectionnés étaient l'anglais et le français et les mots clés utilisés pour la recherche bibliographique étaient ; allergie aux protéines de lait de vache, guideline, enfant âgés de 0 à 18 ans. La recherche bibliographique a été enrichie par les fonctions « related articles » et « full text available ». Nous avons procédé à une lecture critique des articles en utilisant le niveau de preuve [5 ,6] :

- Niveau A (essai contrôlé randomisé / méta analyse) : essais contrôlés randomisés (ECR) de haute qualité qui considèrent tous les résultats importants. Méta analyse de haute qualité (revues systématiques de la littérature quantitatives) utilisant des stratégies de recherche exhaustives.
- Niveau B (autres éléments de preuve) : essais clinique non randomisé. Une revue systématique de la littérature non quantitative utilisant des stratégies de recherche appropriées et aboutissant à des conclusions bien étayées incluant des ECR de qualité inférieure, des études de cohortes cliniques et études cas-témoins non biaisées et aboutissant à des conclusions cohérentes. D'autres preuves, comme des études historiques de haute qualité, non contrôlées, ou des études épidémiologiques bien conçues dont les résultats sont convaincants, ont également été incluses.
- Niveau C (consensus / avis d'expert : point de vue consensuel ou avis d'experts.

**Critères de non inclusion** : les cases report, les lettres et les interviews ont été exclus de l'étude.

## RÉSULTATS

La sélection des articles, nous a permis de retenir 54 articles sur 55 dont 35 méta-analyses

(Dont trois éditées par la Cochrane library) ,13 études prospectives longitudinales, deux essais cliniques randomisés, trois études rétrospectives observationnelles.

Les manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de lait de vache varient en fonction de l'âge d'apparition et du mécanisme immunologique.

Les symptômes d'APLV surviennent de manière précoce souvent avant l'âge de six mois et dans 65 à 85% des cas, dès le premier mois de vie [7,8] (niveau de preuve A). La prévalence de l'APLV diminue avec l'âge. Le diagnostic de l'APLV est évoqué chez un nourrisson allaité qui au sevrage, va présenter quelques temps après, des manifestations cliniques variables.

Les manifestations cliniques de l'APLV sont cutanées dans 50 à 60% des cas, et/ou gastro-intestinales dans 50 à 60% des cas, et/ou respiratoires dans 20 à 30% des cas. Le choc anaphylactique représente 4 à 9% des manifestations cliniques d'APLV. Ces manifestations sont rarement isolées et sont corrélées à la sévérité de l'APLV. Dans 92% des cas, les nourrissons présentent deux ou plusieurs symptômes, soit d'emblée ou s'associant au fil du temps. Ces symptômes impliquent deux systèmes organiques ou plus, dans 72% des cas [8] (niveau de preuve A).

L'APLV IgE médiée était décrite dans 20% des cas .Le tableau est stéréotypé avec l'apparition de manifestations allergiques dans les deux heures suivant l'ingestion de lait de vache (de quelques secondes à deux heures). Le diagnostic peut être confirmé par un dosage sanguin des Ig E spécifiques dirigés contre l'allergène. Les manifestations cliniques sont variables. Elles peuvent être cutanées sous forme d'urticaire et d'angio-œdème pouvant toucher certaines parties du corps : visage, lèvres, langue, voile du palais, larynx, cordes vocales. Les manifestations ORL et respiratoires se manifestent par une rhinite, associée ou non à une conjonctivite, un bronchospasme. Le choc anaphylactique représente la forme la plus sévère de l'APLV, il associe : chute de la tension artérielle, dilatation des vaisseaux sanguins avec éruption, démangeaison et parfois arrêt respiratoire [2] (niveau de preuve A).

L'APLV non IgE médiée se caractérise par des symptômes qui se développent généralement plusieurs heures ou plusieurs jours après l'ingestion de lait de vache, le dosage des IgE spécifiques est négatif, le diagnostic est souvent difficile. On l'évoquera devant un eczéma sévère récidivant sous traitement bien conduit chez le nourrisson de moins de 12 mois et sur le plan respiratoire, devant un syndrome de Heiner. La symptomatologie digestive est fréquente, extrêmement variée et non spécifique. Chez un même patient, les manifestations digestives peuvent s'associer ou se succéder les unes aux autres, au fur et à mesure du temps, donnant autant de tableaux différents. Classiquement, on individualise trois formes cliniques, relativement rares d'APLV non IgE médiée par atteinte du tractus gastro-intestinal [9] (niveau de preuve A). Ce sont l'entéropathie, la rectocolite allergique, le syndrome d'entérocite induite par les protéines

alimentaires (SEIPA). Ce tableau se caractérise par des vomissements répétés, explosifs, une hypotonie, une pâleur et parfois une hypotension et une diarrhée. Ces signes sont souvent associés à une acidose métabolique. La prévalence de ce syndrome a été estimée à 0,34% dans une étude de cohorte de 13019 nouveaux nés [10] (niveau de preuve A). Trois autres tableaux sont possibles d'identification plus récente: Telle que l'œsophagite allergique à éosinophiles, la gastrite à éosinophiles et la gastroentérite éosinophilique. Le diagnostic est fait par la mise en évidence d'un infiltrat riche en éosinophiles au niveau de la biopsie du tissu atteint [11] (niveau de preuve A). Le passage d'une forme non immunologique vers une forme immunologique est possible [12-14] (niveau de preuve A).

L'APLV peut être aussi classée selon la sévérité des signes cliniques. Les formes digestives sévères se traduisent par une stagnation pondérale et une entéropathie avec fuites protéiques. Sur le plan cutané, les formes sévères comportent un eczéma, avec retentissement sur la courbe de croissance, une hypo albuminémie et une anémie. Les manifestations telles que l'œdème laryngé et le choc anaphylactique qui mettent en jeu le pronostic vital, constituent aussi des formes sévères d'APLV [2,8] (niveau de preuve A).

Il ressort de la revue de la littérature que dans les pays développés, le diagnostic d'APLV était souvent fait en excès, conduisant à des régimes restrictifs, pouvant être délétères pour la santé de l'enfant [15] (niveau de preuve B). Ces cas étaient souvent associés à une dermatite atopique et à un niveau éducationnel élevé des parents. En revanche les formes non IgE médiées, étaient le plus souvent sous diagnostiquées amenant certains auteurs à proposer un questionnaire relevant les différents symptômes que pourrait présenter l'enfant et établir un score clinique, avec une valeur seuil ayant une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%. Ce score permettrait de mieux sélectionner les enfants suspect d'APLV [16] (niveau de preuve B) et de diminuer les faux négatifs.

Toutes les études s'accordent sur le fait qu'aucun examen complémentaire ne permet de poser le diagnostic positif de l'APLV, seul l'élimination de l'allergène et la disparition des signes cliniques et la réapparition de la symptomatologie après réintroduction des protéines de lait de vache permet de poser le diagnostic avec certitude et constitue le gold standard.

Le diagnostic de l'APLV, évoqué cliniquement peut être aidé par le résultat de l'exploration allergologique, incluant dans la forme IgE dépendante, les tests cutanés et le dosage des IgE sériques spécifiques. Ces examens complémentaires constituent, la première étape de l'exploration allergologique. Leur positivité, traduit une sensibilisation qui devra être confrontée au contexte clinique [17, 18] (niveau de preuve A).

Les prick tests cutanés dont la lecture est immédiate, est une technique très spécifique, utilisant une goutte de lait de vache pur (extrait natif) ou une goutte de lait consommé par le nourrisson. Pour tester la caséine, les substrats industriels ou du beurre sont utilisés. Le prick test est considéré comme positif pour un diamètre d'induration  $\geq$  3mm par rapport au témoin négatif [19, 20] (niveau de preuve A).

Chez le jeune nourrisson suspect d'APLV, des tests cutanés négatifs excluent dans 97% une allergie aux APLV [20, 21] (niveau de preuve A). Le dosage des IgE spécifiques doit être fait par des méthodes validées, sans limite inférieure d'âge. Certains auteurs ont suggéré une

corrélation entre le taux des IgE spécifiques et la réalité de l'APLV, en fixant une valeur seuil supérieure à 0.35 KU/L [21] (niveau de preuve A). Cependant, selon des recommandations pédiatriques françaises, on ne peut retenir de valeur seuil pour les IgE spécifiques dans la mesure où leur taux varie en fonction de l'âge de l'enfant, du moment du diagnostic et du tableau clinique.

C'est le suivi des concentrations des IgE sériques spécifiques dans le temps qui est contributif, il est essentiel pour guider l'âge de la réintroduction [18] (niveau de preuve A).

Les patch-tests explorent l'allergie retardée non IgE médiée [22] (niveau de preuve B). Ils sont effectués sous occlusion par application de timbre adhésif. Une goutte de lait de vache est déposée dans des cupules de 12 mm de diamètre appliquée en zone saine, sans eczéma et la lecture est réalisée 49 à 72 heures après, selon des critères standardisés. Ce test est efficace dans le diagnostic des formes non IgE médiées qui sont en cause dans les manifestations retardées, avec une sensibilité de 68,4%, une spécificité de 94,7%, une VPP de 90% à 92,9% et une VPN de 70 à 75%, avec de meilleurs résultats avant 2 ans. L'absence de reproductibilité du patch test ne le recommande pas en pratique courante [21] (niveau de preuve B).

Le Test de provocation orale (TPO), consiste en l'ingestion de doses croissantes de lait dans le but de reproduire les symptômes cliniques de manière chronologique et en fonction de la quantité ingérée. Le TPO est l'étalon-or du diagnostic, mais, cet examen potentiellement dangereux (risque d'anaphylaxie) est peu réalisé. Le TPO est volontiers différé et substitué par le test de réintroduction [2,18]. Ces deux tests sont souvent confondus, même si leur objectif est différent. Le TPO authentifie l'allergie et la réintroduction démontre la tolérance aux PLV. Leur réalisation se fait toujours après régime d'éviction. Ces deux tests ne sont pas réalisés au même moment. Le TPO a lieu classiquement après quatre semaines de régime d'éviction alors que la réintroduction se fait à l'âge d'acquisition de la tolérance, vers l'âge de 12 mois. Quand le test de réintroduction est négatif, il y a acquisition de la tolérance, donc guérison, s'il est positif, il confirme l'allergie [18]. Le test de réintroduction est réalisé en milieu hospitalier, les modalités en sont détaillées par le comité de nutrition de la société française de pédiatrie [4] (niveau de preuve A). Une étude rétrospective a montré l'innocuité du TPO lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions et en suivant les recommandations des experts [23] (niveau de preuve C).

Plusieurs études ont étudié la relation entre le taux des IgE spécifiques et la taille du diamètre d'induration du test cutané et le résultat du test de provocation en double aveugle pour déterminer des valeurs seuils au-dessus desquels le TPO peut ne pas être réalisé. Ainsi la valeur seuil prédictive positive  $\geq$  95% du taux des IgE spécifiques varie de 5 kua/l à 15 kua/l, elle dépend de la méthode utilisée et diffère selon les études. De même la valeur prédictive positive d'un test cutané dépend de la méthode utilisée et de l'âge. La valeur prédictive positive du diamètre de l'induration cutanée varie de 6 à 15 mm [20,24] (niveau de preuve C).

La réalisation simultanée des deux tests est surtout recommandée pour établir un pronostic. Plus le taux des IgE spécifiques est élevé et plus le diamètre de l'induration des prick test est important, plus grande est la probabilité d'avoir une réaction aux PLV et d'avoir une persistance de cette allergie [25] (niveau de preuve A).

Le traitement repose en premier sur une prise en charge diététique qui consiste à mettre en place un régime d'éviction des protéines de lait de vache.

Si le nourrisson était allaité par une préparation pour nourrisson et sous allaitement maternel, ce dernier, sera poursuivi seul si cela est possible. Dans le cas contraire, l'enfant sera nourri par un hydrolysats extensif de protéines de lait de vache (He PLV). La disparition des symptômes sous régime d'éviction nécessite un délai très variable qui peut atteindre deux à quatre semaines. En l'absence d'amélioration au terme de cette période, et lorsque la présomption clinique est très forte, le diagnostic d'allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache sera envisagé et l'enfant sera mis sous acides aminés de synthèse [4] (niveau de preuve A).

Il est possible d'utiliser en première intention un mélange d'acides aminés de synthèse en cas d'APLV sévère (anaphylaxie, crise d'asthme, œdème laryngé, oeso-gastro-entéropathie à éosinophiles, retard de croissance sévère, colite hémorragique) ou en cas de syndrome des allergies alimentaires multiples [25] (niveau de preuve A). Leur inconvénient majeur est leur coût très élevé.

Les Hydrolysats extensifs de protéines de riz enrichi en lysine, thréonine et tryptophane offrent une alternative intéressante à l'hydrolysats extensif d'origine animale. Certaines études ont montré leur bonne tolérance dans 90 % des cas d'APLV [2] (niveau de preuve A). D'autres, restent prudents sur l'utilisation de ces formules hydrolysées de riz pour les réserver en alternative aux hydrolysats de PLV, dans certaines situations, mais certainement pas en alternative aux acides aminés de synthèse. Plusieurs auteurs s'accordent que des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer ces formules [17,18, 25] (niveau de preuve A).

Les préparations pour nourrissons à base de protéines de soja peuvent être utilisées selon les recommandations du comité de la société française de pédiatrie et de l'ESPGHAN, après l'âge de six mois, en l'absence de signes digestifs et après vérification de la bonne tolérance clinique au soja. En effet le risque d'allergie croisée est élevé et peut se voir dans 10 à 14 % des cas, avant six mois. L'inconvénient majeur est la concentration élevée en phytoestrogènes qui peuvent provoquer des altérations de développement de l'organe sexuel, de la maturation du cerveau, du fonctionnement du système immunitaire et être responsable d'un cancer [20,27] (niveau de preuve A). Mais les auteurs ne se sont pas prononcés quant à leur possibilité d'utilisation en alternative aux acides aminés de synthèse. Elles constitueraient une alternative intéressante en cas d'allergie aux hydrolysats de PLV. Plusieurs algorithmes de prise en charge d'APLV chez un nourrisson âgé de moins d'un an sous préparation pour nourrisson 1er âge à l'échelle européenne, australienne et américaine ont été proposés [2,8, 17,25, 18, 28, 29, 30]. Tous sont basés sur des evidence based medicine (niveau de preuve A).

-Lors de la diversification, les aliments ne doivent pas contenir de protéines de lait de vache. Cette éviction doit se poursuivre jusqu'à acquisition de la tolérance. Les autres aliments de la diversification, doivent être introduits un à un, en petite quantité préférentiellement pendant que la mère allaite encore, mais jamais avant 17 semaines [4,25] (niveau de preuve A).

-Lorsque l'allergie se prolonge au-delà de 12 mois : Le suivi diététique de ce régime doit être systématique, afin de vérifier l'apport des nutriments essentiels. Le respect du régime d'éviction, sa tolérance et

son efficacité doivent être régulièrement évalués et si besoin une supplémentation devra être instaurée (fer, calcium, vitamine D).

-Dans les rares cas d'une APLV apparue ou persistante chez un nourrisson exclusivement au sein, un régime stricte d'exclusion des PLV de l'alimentation maternelle durant deux à trois semaines doit permettre la disparition des symptômes de l'enfant. Durant cette période d'éviction, la mère doit recevoir une compensation par un supplément en calcium et en vitamine D. S'il est efficace, on effectue un élargissement progressif du régime maternel jusqu'à la dose maximale tolérée par l'enfant [31] (niveau de preuve A). Si le régime est inefficace, une autre cause sera recherchée, comme l'a montrée une revue de la littérature au niveau de la Cochrane Library [32] (niveau de preuve A).

L'éducation thérapeutique des parents est un volet important de la prise en charge pour éviter les réactions par exposition accidentelle [4] (niveau de preuve A).

Une trousse d'urgence doit être impérativement prescrite à tout enfant présentant une APLV, incluant, un traitement antihistaminique par voie orale pour les formes modérées d'APLV, de l'adrénaline injectable (Epinen®, Anapen® pour les formes sévères, des corticoïdes par voie orale, des bronchodilatateurs par voie inhalée [33] (niveau de preuve A). La réintroduction de PLV doit être faite après au moins six mois de régime d'exclusion des PLV, à partir de neuf mois en cas d'APLV non IgE médiée et à partir de 12 mois avec des IgE spécifiques en baisse en cas d'APLV IgE médiée. La réintroduction doit se faire toujours à l'hôpital en cas d'APLV IgE médiée alors qu'elle peut se faire à domicile en cas d'APLV non IgE, après s'être assuré qu'elle n'est pas passée à la forme IgE médiée (dosage des IgE spécifiques négatif) [4, 25] (niveau A).

L'évolution de l'APLV se fait le plus souvent vers la guérison spontanée. Le pronostic de l'APLV est bon, 50% des enfants présentant une APLV vont développer une tolérance à l'âge de un an et 90% le seront à six ans [25,34] (niveau de preuve B). Certains enfants, chez qui persiste une APLV, pourront bénéficier dans un milieu spécialisé d'une induction de tolérance qui nécessite ultérieurement une prise régulière et en petite quantité de lait [4,9, 35] (niveau de preuve A). Les facteurs prédictifs de persistance de l'APLV ont été identifiés dans une cohorte d'enfants choisis au hasard [36], (niveau A). Il s'agissait d'un diamètre de 1mm pour le test cutané réalisé avec du lait frais (OR 1,18 ; IC 95% ,1,07-1,31) et des tests cutanés au soja positif (OR 6,99 ; 95% IC, 1,56- 31,25). Le mécanisme d'acquisition de cette tolérance n'est pas encore bien connu et des études supplémentaires seront nécessaires dans le futur.

La prévention primaire de l'allergie en général, et particulièrement de l'APLV, passe plus par l'acquisition de la tolérance que par la réduction de la charge allergénique. Rancé [37] (niveau de preuve A) dans une revue de la littérature a repris les différentes études qui avaient permis de montrer que la réduction de la charge allergénique ne facilitait pas l'acquisition de la tolérance et que le contact précoce et répété du fœtus in utero puis du nouveau né avec respectivement les protéines alimentaires au cours de la grossesse et de l'allaitement maternel, permettaient de développer cette tolérance. La tolérance orale est une suppression spécifique de la réponse immune cellulaire et humorale vis-à-vis d'un antigène alimentaire par le biais d'une administration préalable de l'antigène par voie orale [38] (niveau de preuve A). C'est pour cette raison que les régimes d'exclusion au

cours des deux périodes clés (la grossesse et l'allaitement maternel) sont déconseillés. Ainsi Katz [39] (niveau de preuve A) dans une étude prospective d'une cohorte de 13019 nourrissons avait conclu que pour induire la tolérance aux protéines de lait de vache, il faudrait introduire ces dernières progressivement dès la naissance parallèlement à l'allaitement maternel chez des enfants considérés à risque. Par ailleurs, il est actuellement admis que l'acquisition de la tolérance à un allergène passerait aussi par l'exposition à des traces d'aliments durant la période fenêtre entre quatre et six mois. Plusieurs études ont montré que l'élimination stricte d'un allergène peut avoir un effet contraire [40] (niveau de preuve A).

Ainsi en accord avec les recommandations européennes de 2008 et nord-américaines, les recommandations pour la prévention de l'allergie pour tous les enfants quel que soit leur statut atopique [32,37,41,42,43] (niveau de preuve A) étaient comme suit :

Aucun régime n'est indiqué pendant la grossesse.

L'Allaitement exclusif (sans régime chez la mère) est conseillé pendant au moins quatre mois puis poursuite de l'allaitement maternel au-delà de six mois. La diversification est commencée après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acide gras polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras). La prescription d'un hydrolysat partiel de PLV, quand un complément d'allaitement est nécessaire et à défaut d'allaitement chez l'enfant à risque d'atopie. Le seul bénéfice de ces préparations est de retarder les signes d'allergie à type d'eczéma au-delà de deux ans. L'introduction du gluten est progressive entre quatre et sept mois durant la période où l'enfant est allaité. L'éviction du tabagisme chez la mère enceinte et allaitante ainsi que du tabagisme passif est impérative.

---

## DISCUSSION

La comparaison avec les revues systématiques les plus récentes réalisées par la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition (ESPGHAN)[25] et celle faite par De Greef [8] a permis de dégager plusieurs points :

L'APLV est fréquente mais souvent mal diagnostiquée, des critères diagnostiques stricts doivent être appliqués pour minimiser les sous diagnostics. Dans les situations où les critères objectifs manquent, l'épreuve d'élimination et de réintroduction des protéines de lait de vache au bout de quatre semaines est nécessaire pour poser le diagnostic d'APLV avec certitude.

Des manifestations sont de plus en plus rattachées à L'APLV telles que l'œsophagite à éosinophile et le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires [44] (niveau de preuve A).

Sur le plan pratique, le dosage des IgE spécifiques et la réalisation des pricks tests est utile pour le diagnostic quel que soit l'âge et témoignent d'une sensibilisation aux PLV et d'un mécanisme immunologique. La combinaison des deux examens complémentaires n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais elle a une valeur pronostique, plus le taux d'IgE est élevé, plus le diamètre d'induration des tests cutanés est large et plus le risque de persistance de l'APLV est grand. Dans ces deux articles, les auteurs ne précisent pas qu'elle est la valeur seuil d'IgE ni du diamètre des tests cutanés qui est discriminatoire. Ce qui est important c'est la cinétique de la valeur de ces tests qui est la plus importante [45] (niveau de preuve A).

L'APLV peut être traitée en ambulatoire avec le soutien d'une diététicienne dans les formes non sévères. En revanche les formes sévères et en cas d'échec du traitement standard une prise en charge spécialisée est nécessaire [8].

Le traitement repose sur un régime d'éviction, l'allaitement maternel, s'il peut être repris est la meilleure alternative, sinon il faut proposer un hydrolysat extensif de protéines de lait de vache au minimum pendant six mois ou bien jusqu'à l'âge de neuf à 12 mois.

Le choix des autres formules dépend de plusieurs facteurs.

Les mixtures d'AA seront indiquées en deuxième intention en cas d'allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache qui peuvent se voir dans 10% des cas et de première intention dans les formes sévères, associant une entéropathie exsudative et des troubles de la croissance. Les auteurs insistent sur le fait qu'il n'existe pas beaucoup de preuve pour cette deuxième indication. Une nouvelle mixture d'AA contenant des nucléotides est en cours d'évaluation en Italie. Ce nouveau produit serait aussi efficace que ceux déjà utilisés [4] (niveau de preuve A).

La préparation à base de protéines de soja pourrait être indiquée après l'âge de six mois chez un enfant qui ne tolérerait pas les hydrolysats de protéines de lait de vache ou en cas de problèmes financiers des parents.

De même les préparations à base de protéines hydrolysées de riz ne seront proposées que pour les enfants qui refuseraient ou ne toléreraient pas les hydrolysats extensifs aux protéines de lait de vache mais jamais de première intention car le risque d'allergie à court et à long terme de ces préparations a été peu étudié.

En ce qui concerne la place des probiotiques dans le traitement curatif et préventif des APLV, elle n'a pas été soulevée par les différents guidelines dans la mesure où les résultats étaient contradictoires. Néanmoins une méta analyse [47] (niveau de preuve A), a mis en exergue que l'effet bénéfique, dépendrait de la souche précise et de la dose du probiotique et que des études randomisées et contrôlées étaient encore nécessaires pour renforcer cette approche.

Le pronostic est souvent favorable, 50% des enfants acquièrent une tolérance à l'âge de 12 mois, plus de 75% à l'âge de 3 ans et plus de 90% à l'âge de 6 ans. Le facteur prédictif de tolérance est la baisse du taux d'IgE au cours du temps [13]. D'autres recherches seraient nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de l'induction de la tolérance [48] (niveau de preuve A). Ainsi l'introduction des produits lactés chauffés pourrait accélérer l'induction de la tolérance mais des travaux à large échelle seraient encore nécessaires [49-51] (niveau de preuve A).

Des progrès thérapeutiques ont été réalisés, telle que l'immunothérapie au lait de vache qui consiste à donner des doses croissantes de lait de vache avec des doses d'entretien variables.

L'immunothérapie se fait soit par voie orale ou sublinguale. Elle est encore au stade de la recherche et ses avantages sont contrebalancés par les effets secondaires potentiels [52-54] (niveau de preuve A).

---

## CONCLUSION

L'APLV est fréquente et souvent mal diagnostiquée. Les signes cliniques ne sont pas pathognomoniques et une analyse précise de

l'histoire clinique et un examen physique minutieux permettent d'évoquer le diagnostic. Les tests allergologiques manquent de spécificité, ils ont un rôle surtout pronostic. Le test de provocation oral est le gold standard pour le diagnostic, remplacé par le test de réintroduction qui se fera entre neuf et 12 mois. Le traitement passe par l'éviction des protéines de lait de vache, soit en reprenant l'allaitement maternel lorsque cela est possible et dans le cas

contraire, les hydrolysats extensifs de protéines de laits de vache seront prescrits. La prévention primaire passe par l'acquisition de la tolérance vis-à-vis des protéines allergisantes en favorisant l'exposition progressive aux allergènes et en évitant les régimes d'exclusion même chez les sujets à risque.

## Références

1. Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2009; 49:S28-S33.
2. Vandenas Y, Brueton M, Dupont C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-8.
3. Vitaliti G, Cimino C, Coco A, Pratico AD, Lionetti E. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Ital J Pediatr* [en ligne]. 2012 [consulté 19 janvier 2014]; 38: 1-5. Disponible : <http://www.ijponline.net/content/38/1/35>.
4. Dupont C, Chouraqui J, De Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Arch Pediatr*. 2011; 18:79-94.
5. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002; 65(2): 251-8.
6. Dziri C, Fingerhut A. What should surgeons know about evidence-based surgery. *World J Surg*. 2005; 29(5):545-6.
7. Host A. Frequency of cow's milk protein allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 33-7.
8. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012; 8 (1):19-24.
9. Husby S. Food Allergy as seen by a Paediatric Gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47:S49-S52.
10. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:647-53.
11. Allen K J, Davidson G P, Day AS. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45: 481-6.
12. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1172-77.
13. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mika J, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 :869-75.
14. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131: 805-12.
15. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Katz Y. Mislabelled cow's milk allergy in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2013; 98:408-12.
16. Gibbons TE, Patil SN, Frem JC, Smith C, Wakwe J, Swearingen CJ. Non-IgE-mediated cow milk allergy is linked to early childhood clusters of commonly seen illnesses: a pilot study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51:337-44.
17. Cafarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Mrani M, Pasquinelli P and on behalf of EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* [en ligne]. 2010 [consulté le 7 février 2012]; 36: 1-7. Disponible : <http://www.ijponline.net/content/36/1/5> DOI: 10.1186/1824-7288-36-5.2010;36:5.
18. Rancé F, Bidat E, Deschildre A. Les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache d'après les recommandations internationales du DRACMA. *Rev Fr Allergol*. 2011; 51:506-11.
19. Høst A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003; 58:559-69.
20. Kattan J D, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and Soy Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58:407-26.
21. Fiocchi A, Scheunemann H J, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 :1119-28.
22. Kalach N, Soulaines P, De Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest®) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116 :1321-6.
23. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:755-61.
24. Bellini F, Ricci G, Dondi A, Piccinno V, Angelini F, Pession A. End point prick test: could this new test be used to predict the outcome of oral food challenge in children with cow's milk allergy? *Ital J Pediatr* [en ligne]. 2011 [consulté le 14 avril 2013];37(1): 1-6. Disponible: <http://www.ijponline.net/content/37/1/52>. DOI: 10.1186/1824-7288-37-53.
25. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic Approach and Management of cow's milk Protein allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 221-29.
26. Reche M, Pascual C, Fiandor A, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21:577-85.
27. Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008; 121(5):1062-8.
28. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008; 54: 1258-64.
29. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008; 188:109-12.
30. Kneepkens C.M.F, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:891-96.
31. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Arch Pediatr*. 2012;30:1-8.
32. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD000133.
33. Benhamou AH, Schäppi T, Belli DC, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139 :300-7.
34. Høst A, Halcken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner

- K, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy /intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13:23-8.
35. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24:114-21.
  36. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:166-73.
  37. Rancé F, Bidat E, Dutau G. La prévention primaire des maladies allergiques : le point de vue des pédiatres allergologues. *Rev Fr Allergol.* 2009;49:21-4.
  38. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest.* 2011; 121:827-35.
  39. Katz Y, Rajuan N, Goldberg M R, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:77-82.
  40. Chouraqui JP, Dupont C, Boquet A, Bresson JL, et al. Alimentation des premiers mois et prévention de l'allergie. *Arch Pediatr.* 2008;15:431-42.
  41. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121:183-91.
  42. Kneepkens C M.F, Brand PL P. Clinical practice Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr.* 2010; 169:911-17.
  43. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4:CD003664.
  44. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1:317-22.
  45. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *Allergy Clin Immunol.* 2011;127:558-738.
  46. Camano RB, Nocerino R, Leone L, et al. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 24. Disponible: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/24>. DOI: 10.1186/1471-2431-13-24.
  47. Canani RB, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2013; 5:651-62.
  48. Vitaliti G, Cimino C, Coco A, Practicum D, Lionetti E. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Ital J Pediatr.* 2012 ; 38:35.DOI: 10.1186/1824-7288-38-35.
  49. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noon S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 28:125-131.
  50. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Mossier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:222-4.
  51. Guan hao B, Yongkang L, Fusheng C, Kunlun L, Tingwei Z. Milk processing as a tool to reduce cow's milk allergenicity: a mini-review *Dairy Sci Technol.* 2013;93:211-23.
  52. Wang J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013; 31:198-209.
  53. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42:363-74.
  54. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012 : CD009542. DOI: 10.1002/14651858.CD009542.pub2.