



Induction de tolérance au lait de vache

Induction of tolerance to cow's milk

M. Morisset

EA3999, médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central,
29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, France

Résumé

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) évolue naturellement vers la guérison dans la majorité des cas. La guérison – en particulier des APLV IgE dépendantes – est parfois très tardive et nécessite des procédures actives pour induire une tolérance orale. Un nombre croissant d'équipe ont rapporté leur expérience avec des résultats remarquables. L'optimisation de l'immunothérapie orale (IO) passe par une standardisation tout en tenant compte de la sévérité de l'APLV. La place de l'immunothérapie par voie sub-linguale (ISL) ou épicutanée (EPIT), leur combinaison éventuelle avec la voie orale ou l'ajout de pro (ou pré)biotiques, devront aussi être évalués.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie aux protéines de lait de vache ; Tolérance orale ; Immunothérapie orale

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) usually evolves toward natural recovery. Nevertheless, the natural recovery – especially for IgE mediated CMA – occurs sometimes very late and needs active procedures to induce an immune tolerance. An increasing number of teams have reported their experience about oral immunotherapy (OI) and shown remarkable results. An optimal management implies the standardization of CMA immunotherapy according to the severity. The place for sublingual and epicutaneous immunotherapy, their combination to OI or the adjunction of pro (or pre)biotics need to be evaluated.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Cow's milk allergy; Oral tolerance; Oral immunotherapy

1. Introduction

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) affecte 2 à 3 % des nourrissons (NRS) [1–3] et l'âge de guérison naturelle varie considérablement [2,4–10]. Selon Host, 8 % persisteraient à cinq et dix ans [5]. Les APLV persistantes sont souvent des allergies IgE dépendantes avec risque d'anaphylaxie sévère [11]. Les allergies alimentaires (AA) non IgE dépendantes guérissent souvent plus rapidement [6,7]. Dans une série récente, les estimations de guérison naturelle de l'APLV IgE médiées sont plus pessimistes : moins de 9 % guériraient avant deux ans [8].

La prise en charge habituelle de l'APLV repose sur l'éviction et une tentative de réintroduction quelques mois plus tard, sous réserve que les paramètres de sensibilisation (valeur des

prick-tests et/ou IgE au lait) ne dépassent pas un certain seuil, variable selon les auteurs [6,7,10]. Tant que dure l'éviction, les enfants bénéficient d'un hydrolysat de protéines de lait de vache (PLV), voire d'un substitut à base d'acides aminés. Ces traitements sont coûteux et l'éviction entraîne une altération de la qualité de vie [12]. L'éviction prolongée des PLV lorsque les substituts sont insuffisants, peut induire diverses carences [13]. Malgré toutes les précautions parentales et un étiquetage plus précis, une exposition accidentelle n'est pas exclue comme en témoigne le contrôle récent de divers produits commercialisés en Europe [14] et le suivi d'APLV IgE dépendante [15].

2. Définition de l'induction de tolérance

Soixante-dix ans après Schloss [16], Patriarca et al. ont publié les résultats d'une induction tolérance orale au lait nommée « hyposensitization » [17], suivi par Wuthrich, puis

Adresse e-mail : m.morisset@chu-nancy.fr.

Bauer et al. [18,19]. La tolérance peut être facilitée par la cuisson [20] ou la digestion. Elle est aussi sous l'influence du terrain génétique, de la flore intestinale, de l'environnement extérieur (rôle des polluants et pollens) et des modifications de la perméabilité intestinale (maturité, inflammation de la muqueuse intestinale, AINS, effort physique...). Cette induction de tolérance appelée encore *specific oral tolerance induction* (SOTI) [21] ou encore immunothérapie orale (IO) a pour but de réintroduire de manière progressive l'aliment auquel le sujet est allergique jusqu'à ce que celui-ci soit consommé en quantité normale et sans réaction. Elle comporte deux phases : une phase d'induction avec administration de petites quantités d'allergènes à dose progressivement croissante, suivie d'une phase de maintenance. La durée de la phase d'induction est variable, de quelques mois, à quelques jours [18,22-24]. Dans certains cas, l'objectif ne peut être atteint car il persiste un dégoût du lait [25,26]. Sa consommation doit néanmoins être encouragée car une prise quotidienne, même s'il ne s'agit que de quelques dizaines de millilitres, protège d'une anaphylaxie aux traces. A contrario, si le régime d'éviction est maintenu, il contrarie souvent l'installation d'une tolérance et expose le patient à un risque de « sursensibilisation » [11]. Un dégoût persistant traduit souvent une allergie latente qui peut s'exprimer à nouveau si le sujet dépasse un certain seuil ou si l'intervalle entre deux consommations devient trop important.

Le terme de désensibilisation – qui suggère un effet rémanent – ne semble pas approprié. En effet, chez certains, les protocoles d'induction de tolérance n'ont qu'un effet suspensif. Staden et al. ont mené une IO chez 25 sujets allergiques au lait ou à l'œuf. L'évolution a été comparée à un groupe de sujets allergiques maintenus en éviction. Après la phase de maintenance, la consommation du lait a été interrompue et deux mois plus tard, un nouveau TPO (test de provocation orale) a été réalisé dans les deux groupes. Seul neuf sujets (36 %) activement traités avaient une tolérance persistante tandis qu'une guérison s'était installée spontanément chez 35 % patients contrôle [21]...

3. Résultats

3.1. Immunothérapie orale

Meglio et al. ont étudié 21 APLV IgE dépendantes évolutives au-delà de cinq ans. Après six mois, 71 % tolèrent 200 ml de lait par jour (Tableau 1). Trois enfants sont partiellement tolérants (40 à 80 ml/jour), ce qui signifie que l'IO est efficace, au moins partiellement, chez 85,7 % des patients [25]. Le suivi à quatre ans montre que 15/21 sujets consomment du lait en quantité normale, sans réaction. Sur les sept sujets qui présentaient des réactions mineures, cinq sont devenus asymptomatiques et deux tiers partiellement tolérants, ont interrompu le protocole [26].

Zapatero et al. ont traité 18 APLV persistant au-delà de quatre ans [27]. Le protocole consiste en l'administration le premier jour de 0,05 ml jusqu'à 1 ml de lait puis 3 ml le second jour. L'IO a été poursuivie à domicile à dose fixe et les doses ont

été augmentées toutes les semaines à l'hôpital. L'IO a réussi chez 88,9 % puisque 16/18 patients tolèrent 200–250 ml/j au bout de neuf à 32 semaines. Une tolérance incomplète à 40 ml/j et un seul échec ont été enregistrés. Des réactions ont été signalées chez 68,75 %, le plus souvent mineures. L'adrénaline a toutefois été injectée chez deux sujets.

Staden et al. ont mené une induction par rush sur sept jours [23] chez neuf APLV IgE-dépendantes. La première dose a été administrée au 1/100^e de la dose cumulée réactive puis multipliée toutes les deux heures (trois à cinq doses par jour). Six patients ont atteint 120 ml/jour et trois ont une tolérance incomplète (3–40 ml/j). Le rush a déclenché des réactions chez 100 % des patients : la réaction la plus grave est une crise asthme modérée. Cette étude souffre toutefois d'une absence de suivi à long terme et de sujet contrôle.

Ces mêmes auteurs ont publié une autre étude randomisée avec sujet contrôle, où 45 patients souffrant d'allergie au lait ou à l'œuf ont été inclus [21]. Dans le groupe des 25 patients traités, l'évolution de l'APLV n'est pas distinguée de l'allergie à l'œuf. Si le pourcentage de guérison définitive n'est pas significativement supérieur dans le groupe IO, une anaphylaxie avec retentissement hémodynamique est toutefois signalée dans le sujet contrôle. Des réactions ont été observées chez tous les patients en IO. Une tolérance chez 64 % des sujets traités – au prix d'une consommation régulière de lait – et un seuil significativement plus élevé au second TPO, plaident en faveur d'un effet protecteur de l'IO.

Martorell et al. ont publié quatre observations d'IO en rush sur cinq jours [22] en débutant avec 1 ml de lait dilué au 1/100 pour atteindre 300 ml le cinquième jour. Le seuil de réactivité avant IO n'a pas été détaillé. L'IO n'a déclenché que des réactions mineures et les quatre patients sont devenus tolérants avec un recul de trois ans.

Longo et al. ont sélectionné 60 APLV sévères IgE dépendantes persistantes avec un seuil de réactivité inférieur à 1 ml de lait et des IgE spécifiques supérieurs ou égaux à 85 kU/l [24]. Trente patients en IO ont été comparés à 30 sujets en éviction. L'induction consiste en un semi-rush sur dix jours à l'hôpital. La suite se déroule à domicile avec augmentation de 1 ml de lait tous les deux jours au départ. Après un an, dans le groupe IO, 36 % sont devenus tolérants et 54 % ont acquis une tolérance partielle entre 5 et 150 ml lait/jour. Un échec est rapporté chez 10 %. Aucune guérison n'est enregistrée dans le sujet contrôle. Tous les sujets en IO ont présenté des réactions allergiques et parfois sévères. Au cours du rush, l'adrénaline a été injectée quatre fois chez quatre sujets et administrée en nébulisation chez 18 sujets ! Deux réactions sévères sont survenues à domicile avec utilisation d'adrénaline dans un cas. Dans le sujet contrôle, 20 % ont présenté des réactions après exposition accidentelle mais aucune réaction sévère n'est rapportée.

Notre équipe a traité des APLV IgE et non IgE médiées, en excluant les sujets ayant présenté une anaphylaxie. Trente sujets ont été maintenus en éviction ; une escalade des doses sur deux mois suivie d'une phase de maintenance a été menée chez 27 enfants [28]. Après six mois, un TPO a été pratiqué : 3/27 sujets (11,1 %) ont présenté des réactions répétées justifiant

Tableau 1
Études récentes d'induction de tolérance au lait de vache.

Auteur	Type IT	Dose maintenance (mg PLV)	Rush	Durée maintenance (mois)	Sujet contrôle	% succès complet	% succès partiel	% adm. adrénaline	Sorties étude (n)
Meglio et al. [25,26]	IO APLV IgE dep.	6500–7000	Non	6	Non	15/21 71,4	18/21 85,7	0	2 (33)
Longo et al. [24]	Idem	165–5000	10 j	12	Vs éviction	27/30 36	54	18	3
Patriarca et al. [35]	Idem	4290	Non	6–8	Non	12/18 66,7 %	–	?	6
Skripak et al. [29]	Idem	500	Non	5–8	Vs pcb	12/13 Vs 0 pcb	–	1	1
Staden et al. [23]	Idem	4200	3–7 j	?	Non	6/9 66,7	8/9	0	0
Zapatero et al. [27]	Idem	1320–8250	Non	8–12	Non	16/18 88,9 %	17/18	2	2
Martorell et al. [22]	Idem	7000	5 j	?	Non	4/4 100	–	0	0
Camiti et al. [30]	Idem	7000	Non	4	Vs pcb	6/10 60	7/10	2	0
Narisety et al. [31]	Idem	16 000	Non	3–17	Non	6/14 42,9	13/14	4	1
Staden et al. [21]	IO APLV et œuf IgE dep.	3300–8250	Non	18–24	Vs éviction	16/25 64 vs 35 pcb	9/25	0	9
Morisset et al. [28]	IO APLV IgE & non IgE dep.	> 7000	Non	6	Vs éviction	24/27 89,9	–	0	3
de Boissieu et al. [32]	SL APLV IgE dep.	35 SL	Non	6	Non	5/8	6/8	0	0
Dupont et al. [34]	EPIT APLV IgE dep.	1 mg EPIC	Non	3	Vs pcb	?	6/9	0	3

IO : immunothérapie orale ; PLV : protéines de lait de vache ; APLV : allergie aux protéines de lait de vache ; pcb : placebo ; SL : sub-linguale ; EPIT : immunothérapie par voie épicutanée ; EPIC : immunothérapie épicutanée.

l'interruption de l'IO et 12/30 (40 %) sujets en éviction avaient une AA persistante dont neuf à doses plus faibles et parfois plus sévèrement, en faveur d'une « sursensibilisation ». Le pourcentage de guérison à six mois des APLV non IgE-dépendantes traitées, n'est pas significativement différent de l'évolution spontanée. La différence a été significative, en revanche, pour les APLV IgE-dépendantes.

Les études de Skripak et al. et Caminiti et al. [29,30] ont porté sur un nombre réduit d'APLV, mais l'IO avec augmentation hebdomadaire sur trois à quatre mois, a été comparée à un placebo (pcb). Dans l'étude de Skripak et al. [29], 12/13 patients sont devenus tolérants après IO et le seuil de réactivité est resté identique dans le groupe pcb, voire diminué. Une dose/100 induit une réaction systémique avec injection d'adrénaline pour une dose par 600 ingérées. Dans l'étude de Caminiti et al. [30], l'augmentation de palier se déroule à l'hôpital avec du lait au 1/25ème au début jusqu'à 200 ml de lait/jour. Le seuil de réactivité au départ était souvent bas ($\leq 4,4$ ml chez huit des 13). À quatre mois, six des dix patients sont devenus tolérants et un partiellement. Deux patients (20 %) ont présenté des réactions systémiques ayant nécessité l'adrénaline, dont un choc avec retentissement hémodynamique.

Narisety et al. ont traité 15 APLV [31] sans dépasser 50 % d'augmentation par deux semaines. Après trois à 17 mois, 13 des 15 sujets ont subi un TPO : six ont atteint 16 000 mg de PLV et sept ont réagi entre 3000 et 16 000 mg. Pour 2465 doses administrées (157/enfant), 143 réactions systémiques ont été déclarées et 6 recours à l'adrénaline (0,2 % des doses) chez quatre sujets soit plus de 25 % des patients. L'équipe de Burks insiste sur les risques de rupture de tolérance lors d'une gastroentérite infectieuse ou d'un effort physique après ingestion de lait. Les trois derniers auteurs concluent à la nécessité de pratiquer une immunothérapie prudente – voire plus lente – chez les sujets à haut risque anaphylactique avec un seuil de réactivité bas, ce qui rejoint notre propre expérience.

3.2. Autres voies d'induction de tolérance

3.2.1. La voie sublinguale

La voie sublinguale semble prometteuse et est une alternative pour les sujets à haut risque. Les résultats préliminaires de l'immunothérapie sublinguale (ITSL) au lait de vache ont été publiés par de Boissieu et al. [32] chez huit APLV IgE dépendante prouvée. L'ITSL a démarré le jour suivant le TPO et consiste en la prise de 0,1 ml de lait au départ

gardé sous la langue pendant deux minutes avec augmentation tous les 15 jours jusqu'à la dose d'entretien de 1 ml/jour. Lors du TPO six mois plus tard, un seul patient a abandonné pour syndrome oral persistant, un autre fut peu compliant. Cinq patients sont devenus tolérants et un autre partiellement (TPO positif à 40 ml). Depuis cette étude pilote, d'autres patients ont été inclus dans une étude multicentrique dont les résultats n'ont pas encore été publiés.

3.2.2. La voie transdermique

La voie transdermique, dont le principe a été décrit chez la souris par Mondoulet et al. [33], semble être une alternative chez l'homme. Dupont et al. ont montré les premiers résultats de l'immunothérapie par voie épicutanée (EPIT) chez 19 enfants souffrant d'APLV sévère IgE dépendante, en utilisant des patchs recouverts d'1 mg de poudre de lait [34] et appliqués tous les jours sur le dos pendant trois mois. Dix sujets ont été traités et neuf sujets ont reçu un pcb. Un TPO a été réalisé avant et à trois mois. Le seuil de réactivité a augmenté chez six des neuf sujets traités et chez quatre des sept sujets du groupe pcb mais plus modestement. L'étude montre l'innocuité de cette pratique. Son efficacité est à confirmer avec une série plus importante.

3.3. Marqueurs cutanés et biologiques d'induction de tolérance

La valeur des IgG4 et IgA à la β -lactoglobuline semble corrélée avec la guérison spontanée [36]. Le suivi de la décroissance des prick-tests et IgE au lait de vache a été proposé, de même que la croissance des IgG4 spécifiques [20,22,25-30]. Leur évolution est souvent retardée par rapport à la clinique [25]. Staden et al. observent un taux d'IgE spécifiques significativement plus bas dans le groupe répondeur et une diminution progressive des IgE spécifiques tant dans le groupe IO qu'au cours de l'évolution naturelle [21]. Longo et al. ont montré une diminution significative des IgE au lait de vache chez 15 sujets/30 dans le groupe IO vs 3/30 et 1 augmentation/30 dans le groupe éviction [24]. Skripak et al. ne retrouvent pas de diminution significative de la taille des prick-tests au lait après IO. Si la diminution des IgE spécifiques n'est pas probante, en revanche l'augmentation des IgG4 est significative [29].

3.4. Marqueurs d'activation cellulaire

Nowak-Wegrzyn et al. ont montré que les enfants qui toléraient du lait de vache cuit, guérissaient plus vite [20]. La même équipe a étudié l'activation des basophiles en présence de PLV. Les basophiles des AA évolutives mais tolérant le lait cuit, sont moins réactifs que les basophiles des sujets ne tolérant aucun lait y compris après cuisson. La réactivité des basophiles des patients partiellement tolérants diminue en présence du sérum autologue. Ce facteur sérique pourrait correspondre à des IgG spécifiques [37]. Des auteurs ont comparé la réponse lymphocytaire T des APLV persistantes et guéries [38,39]. Ces études fonctionnelles cellulaires n'ont pour l'instant aucune incidence sur la pratique clinique.

3.5. Perspectives

Des stratégies doivent s'affiner afin de déterminer l'âge optimal pour démarrer une IO, sa vitesse et pour quel le type d'APLV. Les modalités du suivi doivent être définies. Les coûts et bénéfices doivent être comparés à ceux engendrés par le régime d'éviction.

La combinaison ITSL puis IO est probablement à développer chez les sujets à haut risque anaphylactique [40]. Les probiotiques pourraient favoriser l'installation d'une tolérance digestive mais les résultats sont contradictoires [41]. Les biotechnologies permettent l'expression par certaines bactéries lactiques de PLV recombinantes. L'administration de ces vecteurs chez l'animal [42] favorise l'installation d'une tolérance. Ces traitements seront peut-être, sous réserve d'innocuité, à la portée des cliniciens.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt pour la rédaction de cet article.

Références

- [1] 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: 587-96.
- [2] Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-4.
- [3] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpää AL, Kuitunen P, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
- [4] Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116(6):862-7.
- [5] Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl 15):23-8.
- [6] Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
- [7] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
- [8] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- [9] Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008;97(2):196-200.
- [10] Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol* 2008;36(6):325-30.
- [11] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59(6): 668-9.
- [12] Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Food hypersensitivity and quality of life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(3):279-87.
- [13] Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102(11):1648-51.
- [14] Spanjersberg MQ, Knulst AC, Kruizinga AG, Van Duijn G, Houben GF. Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels

- that are relevant for public health. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2010;27(2):169–74.
- [15] Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. J Allergy Clin Immunol 2009;123(4):883–8.
 - [16] Schloss OM. A case of allergy to common food. Am J Dis Child 1912;3:341–3.
 - [17] Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. Allergol Immuno-pathol 1984;12(4):275–81.
 - [18] Wuthrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. Monogr Allergy 1996;32:236–40.
 - [19] Bauer A, Ekanayake Mudiyanse S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. Allergy 1999;54(8):894–5.
 - [20] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122(2):342–7.
 - [21] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. Allergy 2007;62(11):1261–9.
 - [22] Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. Allergol Immunopathol 2007;35(5):174–6.
 - [23] Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122(2):418–9.
 - [24] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol 2008;121(2):343–7.
 - [25] Meglio P, Bartone E, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy 2004;59(9):980–7.
 - [26] Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(5):412–9.
 - [27] Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(5):389–96.
 - [28] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39(1):12–9.
 - [29] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122(6):1154–60.
 - [30] Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy Asthma Proc 2009;30(4):443–8.
 - [31] Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;124(3):610–2.
 - [32] de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. Allergy 2006;61:1238–9.
 - [33] Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, Dhelft V, et al. Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. Clin Exp Allergy 2010(40): 659–67.
 - [34] Dupont C, Benhamou P, Soulaire P, Morillon-Le-Goué S, et al. Epicutaneous immunotherapy in severe cow's milk allergy: a double-blind pilot trial. J Allergy Clin Immunol 2009;123(2) [Abst S183].
 - [35] Patriarca C, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. Dig Dis Sci 2007;52:1662–72.
 - [36] Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. Clin Exp Allergy 2009 Dec 2.
 - [37] Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;123(4):789–94.
 - [38] Tsuge I, Kondo Y, Tokuda R, Kakami M, et al. Allergen-specific helper T cell response in patients with cow's milk allergy: simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester dilution assay. Clin Exp Allergy 2006;36(12):1538–45.
 - [39] Sletten GB, Halvorsen R, Egeas E, Halstensen TS. Memory T cell proliferation in cow's milk allergy after CD25+ regulatory T cell removal suggests a role for casein-specific cellular immunity in IgE-mediated but not in non-IgE-mediated cow's milk allergy. Int Arch Allergy Immunol 2007;142(3):190–8.
 - [40] Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Pollastrini E, et al. Sublingual-oral rush desensitization to mixed cow and sheep milk: a case report. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(3):219–22.
 - [41] Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, et al. Cow's milk allergy modified by elimination and Lactobacilli study group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008;121(6):1448–54.
 - [42] Cortes-Perez NG, Ah-Leung S, Bermúdez-Humarán LG, Corthier G, et al. Allergy therapy by intranasal administration with recombinant *Lactococcus lactis* Producing bovine beta-lactoglobulin. Int Arch Allergy Immunol 2009;150(1):25–31.