

Allergie au lait de vache

Données récentes

J. PAUPE

RÉSUMÉ

En dépit de son apparente facilité, le diagnostic d'une allergie au lait de vache se heurte encore à la distinction entre allergie vraie confirmée par des critères immunologiques et intolérance au cours de laquelle ces critères font défaut. Des tests de provocation simples ou en double aveugle peuvent affirmer leur diagnostic mais ils devraient être très prolongés pour avoir une valeur absolue. Les protéines responsables sont connues depuis longtemps mais les progrès actuels concernent les épitopes porteurs de l'allergénicité. Les phénomènes cellulaires et tissulaires responsables des manifestations cliniques ont été identifiés aussi bien au niveau des cellules mononucléées que de la muqueuse intestinale ou du revêtement cutané. Les mécanismes de la tolérance naturelle sont entrevus notamment en ce qui concerne le rôle des lignes cellulaires CD8. Enfin dans les cas heureusement assez rares où cette tolérance ne survient pas naturellement, des méthodes d'induction de tolérance sont réalisables en milieu hospitalier.

MOTS-CLÉS : Lait de vache – Allergie alimentaire – Tests de provocation.

SUMMARY

Recent data concerning cow's milk allergy. – Although apparently easy, the diagnosis of cow's milk allergy is still complicated by the distinction between true allergy confirmed by immunological criteria and intolerance, in which these criteria are absent. Simple or double-blind challenge tests can confirm the diagnosis, but must be very prolonged in order to have an absolute value. The proteins responsible have been known for a long time, but current progress concerns the allergenic epitopes. The cellular and tissue phenomena responsible for the clinical manifestations have been identified on mononuclear cells and on the intestinal mucosa or skin. The mechanisms of natural tolerance are discussed, particularly the role of CD8 cells. Lastly, in the fortunately fairly rare cases in which this tolerance does not develop naturally, tolerance induction methods can be performed in hospital.

KEY-WORDS : Cow's milk – Food allergy – Challenge tests.

Abréviations utilisées dans le texte :

AILV	: allergie-intolérance au lait de vache
ALV	: allergie au lait de vache
APLV	: allergie aux protéines du lait de vache
BSA	: albumine sérique bovine
CLA	: antigène lymphocytaire cutané
CRIE	: immunoélectrophorèse croisée
DA	: dermatite atopique
ECP	: protéine cationique éosinophile
HR	: homing receptor

IL	: interleukine
ILV	: intolérance au lait de vache
INF	: interféron
PLV	: protéines du lait de vache
PT	: prick test
RGO	: reflux gastro-œsophagien
TC	: test cutané
TNF	: tumor necrosing factor
TP	: test de provocation
TPDACP	: test de provocation en double aveugle contre placebo

Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15.

Tirés à part : Pr J. Paupe.

Reçu le 10 mars 1997.

PAUPE J. – Allergie au lait de vache. Données récentes. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, 37 (6), 705-717.

INTRODUCTION

Il peut sembler inattendu de rassembler des notions « nouvelles » sur une affection connue depuis l'Antiquité, qui a été l'objet de plusieurs centaines de publications au cours des 30 dernières années (280 dans l'importante revue générale publiée par Host en 1994 [31]). Il apparaît cependant que beaucoup de notions anciennes ont évolué et que les progrès de l'immunochimie ont permis d'entrevoir des conceptions nouvelles. Cette allergie alimentaire, la plus précoce chez l'homme, est un précieux modèle pour comprendre les mécanismes subtils des réactions allergiques tissulaires, de la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes alimentaires et des dérèglements possibles de cette tolérance, puisqu'une de ses caractéristiques essentielles est de disparaître spontanément dans un délai variable, dans la majorité des cas.

DÉFINITIONS ALLERGIE OU INTOLÉRANCE ?

Contrairement à la notion qui définit l'allergie au lait de vache (ALV) comme une forme particulière de l'intolérance au lait de vache (ILV), pour de nombreux auteurs, ces deux entités sont distinctes bien qu'elles désignent toutes deux des réactions cliniques anormales et reproductibles vis-à-vis des protéines du lait de vache (PLV) [31].

Si un mécanisme immunologique est prouvé par des tests cutanés (TC) positifs pour le LV ou une de ses protéines, ou par la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques, il s'agit d'une ALV. S'il n'y a pas de réponse positive au TC ou à la recherche d'IgE spécifiques il s'agit d'une ILV.

La clinique ne permet jamais de distinguer ces deux formes. Les tests d'élimination-réintroduction ne permettent pas non plus de les séparer. De plus, il a été montré dans une étude prospective [28] que le passage de l'ILV à l'ALV était possible. Cinq nourrissons de 8 à 26 semaines avaient eu une réaction immédiate à un test de provocation alors que TC et RAST au LV étaient négatifs. Il s'agissait donc d'une ILV. À un an le test de provocation était toujours positif avec TC et RAST positifs. L'ILV était devenue ALV. Le passage inverse n'a jamais été observé.

Il résulte de ces constatations que dans la littérature anglo-saxonne et scandinave les « réactions » au LV sont souvent désignées par les initiales CMPA/CMPI ce qui pourrait se transformer en français en AILV (allergie-intolérance au lait de vache).

UNE FRÉQUENCE SOUVENT SURESTIMÉE

Alors que le diagnostic d'AILV était rarement évoqué avant 1956, depuis 1970 plusieurs enquêtes constatent une fréquence régulièrement croissante allant de 2 à 15 % dans plusieurs études dont il importe de préciser les critères.

Il apparaît en effet que sur les seuls critères cliniques le diagnostic d'AILV est soupçonné et souvent affirmé chez 5 à 15 % des enfants de moins de 3 ans. Les tests allergologiques courants (tests cutanés et dosages des IgE spécifiques) abaissent cette fréquence entre 2 et 7,5 p. cent mais on peut objecter à ces chiffres qu'ils ne tiennent compte que des ALV médiées par une allergie immédiate de type I.

Le meilleur critère issu du test de suppression-réintroduction en ouvert ou en double aveugle ramène la fréquence réelle entre 2 et 5 %. Dans la plupart des études prospectives ou rétrospectives la fréquence réelle de l'AILV est ainsi réduite de 60 à 76 p. cent par rapport au diagnostic évoqué sur la seule clinique et sur des tests *in vitro* [29, 52].

Il est donc probable que l'exclusion prolongée du lait de vache n'est pas justifiée pour un certain nombre d'enfants chez lesquels les arguments sont insuffisants pour affirmer la réalité d'une AILV.

Par contre, il est certain que l'allaitement maternel même exclusif ne permet pas toujours d'éviter l'installation de l'AILV. Une importante étude danoise a constaté une incidence de 0,5 % à un an chez des enfants qui, dans un peu plus de la moitié des cas avaient bénéficié d'un régime au sein exclusif jusqu'à l'âge de 3 mois [29]. Une autre enquête plus ancienne donne une proportion analogue de 0,4 p. cent. Ces deux études confirment que des nourrissons exclusivement nourris au sein peuvent réagir aux PLV ingérées par leur mère et transmises soit par la voie placentaire, soit par le lait humain [53 bis], ou plus simplement se sensibiliser après le sevrage.

LES ESSAIS DE CLASSIFICATION

En dépit de circonstances d'apparition bien précises et d'une symptomatologie en général bien caractérisée, une classification satisfaisante des manifestations de l'AILV reste problématique. Si intolérance et allergie s'opposent en théorie, il est possible que la seconde succède à la première. Dans le cas de l'allergie on distingue les formes de type I liées aux IgE, des types III et IV dont les critères sont le plus souvent très imprécis [13]. On oppose également les symptômes selon leur délai

d'apparition en immédiats ou retardés et selon leur localisation cutanée, respiratoire, digestive ou de type anaphylactique. Mais les tentatives pour faire superposer les symptômes, leur chronologie et leur mécanisme ne permettent pas de conclusion valable. En particulier la superposition des signes digestifs à une allergie de type III ou IV proposée par certains semble manquer d'arguments valables [13].

À partir d'une population de 100 nourrissons dont l'AILV avait été confirmée par un test de provocation, Hill distinguait trois groupes en fonction de la clinique [21] :

- groupe 1 : urticaire et/ou DA et anaphylaxie,
- groupe 2 : vomissements avec ou sans diarrhée,
- groupe 3 : diarrhée et/ou sifflements respiratoires avec ou sans DA.

Parallèlement il distingue selon la chronologie des symptômes :

- une réaction immédiate dans l'heure qui suit une ingestion de LV qui peut atteindre 20 ml,
- une réaction intermédiaire entre 1 et 20 heures succédant à l'ingestion de moins de 120 ml de LV,
- une réaction tardive survenant au moins 20 heures après l'ingestion de LV.

Les enfants du groupe 1 (mais aussi certains du groupe 3 surtout en cas de DA) ont une allergie liée à l'IgE ; le groupe 2 n'a pas de caractère bien précisé ; les enfants du groupe 3 auraient une réactivité des cellules T augmentée *in vitro* avec une inhibition de la migration leucocytaire et une production d'INF gamma [24]. Des conclusions très proches ressortent d'une enquête récente d'Isolauro [33].

Par un test de provocation en double aveugle contre placebo (TPDACP) réalisé en deux étapes étalées sur deux semaines (fig. 1) appliqué à 69 enfants suspects d'une AILV (mais en excluant les dermatites atopiques) Baelher distingue deux groupes [3]. Sur 16 enfants dont les réactions avaient été précoces, 10 (62,5 %) ont eu au TPDACP des réponses également précoces moins de deux heures après l'ingestion de LV. Les 53 autres enfants avaient eu des manifestations retardées avec un délai de 2 à 6 jours après l'ingestion de LV. Parmi eux, 15 (28,8 %) ont répondu au TP avec des manifestations analogues à celles du test prolongé. Bien que Baelher ait exclu de son enquête les DA [3], Suomalainen [55] a confirmé que certaines DA répondaient aux TP par une réaction immédiate avec des IgE spécifiques élevées et une nette augmentation sérique et fécale de l'ECP pendant la provocation tandis que d'autres sans élévation anormale des IgE réagissaient relativement plus tard avec une augmentation de la réactivité des cellules T aux PLV [55].

Ces différents travaux amèneraient à conclure que l'histoire clinique serait finalement le meilleur critère de classification mais avec un risque non négligeable d'erreurs liées à l'appréciation des symptômes par les parents et aux rémissions spontanées éventuelles [31].

PHYSIOPATHOLOGIE

Les protéines du lait de vache

Les recherches actuelles s'efforcent de déterminer pour chacune d'elles les peptides antigéniques dans un double but : d'une part perfectionner les tests de diagnostic et, d'autre part, envisager la possibilité de produits substitutifs ne comportant plus ces peptides antigéniques.

Rappelons que le lait de vache contient 30 à 35 g/l de protéines réparties pour 20 p. cent dans le lactosérum et pour 80 % dans le « caillé » constitué par les caséines. Le lactosérum se répartit entre β -lactoglobuline (9 %), α -lactalbumine (4 %), immunoglobuline (2 %), sérum-albumine (1 %) et lactoferrine (traces). Les caséines du caillé se répartissent en caséine- α S1 (34 p. cent), α -S2 (8 %), β (25 p. cent) et κ (9 %).

L' α -lactalbumine comporte une homologie de 40 p. cent avec le lysosyme du blanc d'œuf mais sans réactivité croisée avec ce dernier. Son site antigénique majeur se situe sur le peptide 5-18, région où la différence de séquence est la plus importante avec celle de l' α -lactalbumine du lait humain [2].

La β -lactoglobuline se présente sous la forme d'un dimère dont chaque unité comporte 162 résidus avec deux variables A et B qui diffèrent sur deux acides aminés. Le peptide 124-134 est commun avec l' α -lactalbumine. Une première étude de Misumachi avait identifié six sites de liaison et souligné l'antigénicité marquée du peptide 149-162 [42] retrouvée également par Takamashi parmi quatre épitopes individualisés [57]. Plus récemment Ball étudiant des hexapeptides de chevauchement de la β -lactoglobuline identifie six régions capables de se lier aux IgE de sérums d'enfants allergiques au LV. Un de ces peptides, le peptide 4 réagit avec les sérums des 16 enfants testés et contient un épitope majeur de liaison à l'IgE [4]. Si ce peptide était confirmé comme porteur de l'épitope majeur de liaison à l'IgE et s'il était possible de l'éliminer on pourrait obtenir un produit lacté toléré par les enfants allergiques à la β -lactoglobuline [4]. Cet épitope majeur et les cinq autres peptides identifiés semblent avoir une structure tertiaire semblable à celle d'antigènes dérivés de l'urine de souris, du sérum de rat et de l'épitope majeur Bla g 4 de la blatte. Ces antigènes

sans relation apparente appartiennent à une famille récemment reconnue de protéines, les calycines. Une telle structure tertiaire pourrait expliquer l'incidence élevée des sensibilisations vis-à-vis d'antigènes alimentaires ou non alimentaires chez les enfants atteints d'ALV médiée par les IgE.

Il est intéressant de savoir que la β -lactoglobuline du lait de vache est décelable dans le lait de 95 % des femmes allaitantes à des doses qui vont de 0,9 à 150 $\mu\text{g/l}$ (moyenne : 4,2 $\mu\text{g/l}$). Étant donnée la fréquence très faible du développement d'une AILV chez l'enfant après le sevrage, on peut penser que cette dose de β -lactoglobuline aurait plutôt un effet tolérogène sauf peut être dans certains cas de prédisposition individuelle [31].

Parmi les caséines du LV, la plus importante sur le plan allergénique est la caséine α -S1 qui, selon une première étude comporterait six sites allergéniques dont le principal aurait été localisé sur la séquence 63-70 [46]. Mais une étude plus récente précise que la caséine bovine α -S1 est une chaîne de 199 acides aminés et que la synthèse de 188 décapeptides séquentiels se chevauchant a permis de les tester chez 15 sujets réagissant spécifiquement avec la caséine du LV. Il a aussi été possible de reconnaître 3 épitopes majeurs (19-30, 93-98, 141-150) réagissant avec tous les sérums testés et 5 épitopes mineurs (50-60, 61-70, 126-134, 172-183, 189-199) [54].

Par ailleurs, plusieurs auteurs soulignent que lorsque l'ALV persiste ou apparaît chez l'adulte, la caséine constitue presque toujours l'allergène majeur et souvent même le seul responsable [15, 45, 56, 59, 60, 62].

Enfin dans un travail très récent concernant 80 allergiques au LV, Docena constate la présence d'IgE spécifiques de la caséine dans tous les cas alors que les sérums examinés réagissent seulement dans 10 cas avec la β -lactoglobuline et dans 5 cas avec l' α -lactalbumine [10].

Phénomènes cellulaires et tissulaires

Réactivités des cellules sanguines mononucléées

Considérant, comme il a été vu plus haut, que la caséine est l'allergène majeur du LV [10, 15, 45], Nakajima a étudié la réactivité des cellules sanguines mononucléées à cet allergène. Pour réaliser cette étude, il a sélectionné 26 lignées cellulaires T spécifiques de la caséine α -S1 qui se répartissent en trois groupes : cellules $\text{TCD4}^+\text{CD8}^-$ prédominantes, cellules T comportant à la fois des $\text{CD4}^+\text{CD8}^-$ et des $\text{CD4}^-\text{CD8}^+$, et enfin, des cellules T comportant principalement des $\text{CD4}^-\text{CD8}^+$. Les cellules TCD8^+ sont constatées avec une fré-

quence élevée inattendue et semblent sélectionnées par la stimulation provoquée par la caséine α -S1 [43]. A première vue, leur fonction suppressive et leur capacité à sécréter $\text{INF}\gamma$ et IL-4, permettraient d'invoquer leur action vers l'induction d'une tolérance, l'inhibition de la formation des IgE et la guérison de l'ALV. Mais on peut également penser qu'au début de l'ALV la caséine qui pénètre par l'épithélium digestif induirait effectivement une réponse cellulaire TCD8 à un rythme élevé qui pourrait être responsable du développement d'une inflammation par l'intermédiaire de diverses cytokines et d'une activité cytotoxique. Une inhibition de ces lignées cellulaires T pourrait faire envisager une orientation thérapeutique efficace [14].

Allergie au lait de vache et perméabilité intestinale

Bien que le système IgE-mastocyte puisse souvent rendre compte des manifestations gastro-intestinales de l'ALV, l'élévation du taux des IgE sériques spécifiques est loin d'être constante chez les nourrissons dont l'ALV se traduit par des signes digestifs. Il est actuellement prouvé que l'intervention des cellules T peut être responsable aussi de ces perturbations. Il est alors intéressant de rechercher quelles cytokines peuvent être libérées par les cellules mononucléées activées impliquées dans les troubles de la perméabilité intestinale. Des études réalisées sur des biopsies intestinales d'enfants atteints d'ALV ont confirmé l'augmentation de la perméabilité aux macromolécules [17]. Ces altérations de la perméabilité épithéliale semblent bien secondaires au contact avec des allergènes du LV, disparaissent après leur exclusion et s'associent à une infiltration inflammatoire de la lamina propria [17] et parfois à une atrophie villositaire partielle. Une augmentation du transfert intestinal de l' α -lactalbumine a également été constatée chez des enfants dont l'ALV avait été prouvée par un TP ; elle n'était pas constatée en cas de négativité de ce test [36]. Des preuves de l'altération de la barrière intestinale ont été apportées par des tests de provocation spécifiques au cours d'autres allergies alimentaires [9, 51].

Dans une importante étude Heyman a isolé et cultivé des cellules mononucléées sanguines provenant de nourrissons atteints d'ALV et a mesuré la libération de $\text{TNF}\alpha$, d' $\text{INF}\gamma$, d'IL4 et d'IL6 en présence de LV. L'effet des surnageants de la culture a été testé sur des couches monocellulaires de cellules intestinales [18]. La stimulation par les PLV des cellules mononucléées a libéré deux fois plus de $\text{TNF}\alpha$ que les cellules de nourrissons témoins. Les surnageants de la culture ne stimulent pas directement la sécrétion de chlorures par les cellules intestinales mais la fonction de barrière de l'épithélium est altérée comme en témoignent la

diminution des résistances électriques et l'augmentation du passage de la peroxydase du raifort, du mannitol et du sodium. Cet effet est réversible lorsque le surnageant est neutralisé par les anticorps anti TNF α . Un TNF α recombinant humain altère les capacités de la barrière intestinale et son effet est potentialisé par l'INF γ . Il est donc démontré qu'au cours de l'ALV des taux élevés de TNF α libérés par les cellules mononucléées après stimulation par les PLV agissent en synergie avec l'INF γ pour augmenter la perméabilité intestinale [18]. C'est principalement sous leur forme intacte que les protéines du LV stimulent la sécrétion de TNF α par les mononucléaires du sang périphériques [5 bis]. Le test de perméabilité intestinale a permis à E. Barau de mettre en évidence l'origine d'une ALV chez un nourrisson au sein. Une disparition des symptômes de l'enfant et une normalisation de la perméabilité ont été obtenues par simple suppression du LV du régime de la mère [5].

Eczéma induit par le lait de vache : modèle de spécificité tissulaire allergique

Lors d'une réaction allergique de type I la formation excessive d'anticorps IgE s'exprime en général par une localisation tissulaire. Dans le cas d'une allergie alimentaire et plus spécialement d'une AILV, cette réaction peut intéresser la peau, le tube digestif ou l'appareil respiratoire mais les facteurs qui commandent cette spécificité tissulaire sont mal connus.

Un important travail récent démontre le rôle de certains récepteurs présents sur des lymphocytes T dans le déclenchement d'une réaction eczémateuse chez des enfants allergiques au PLV [1].

L'extravasation des cellules T au site de la réaction inflammatoire allergique dépend en grande part de l'activité des récepteurs HR (homing receptors) directement impliqués dans la reconnaissance des cellules endothéliales et dans leur adhérence. La migration des cellules T dans la peau met en jeu un des récepteurs HR, le CLA (antigène lymphocytaire cutané). La stimulation in vitro par la caséine bovine de cellules T prélevées chez des enfants dont l'eczéma est déclenché par le lait de vache, augmente significativement le pourcentage de cellules porteuses de l'antigène CLA. Cet effet n'est pas observé chez les témoins sains ni chez les allergiques aux PLV dont les manifestations sont gastro-intestinales [1]. La provocation par la caséine est également sans effet significatif sur un autre récepteur HR, la L-Selectine.

Il n'est pas impossible que l'expression du CLA sur les cellules T ou sa disparition puisse expli-

quer les états d' » hypersensibilité-asymptomatique » décrits par May [41] chez des malades eczémateux à tests cutanés positifs pour un aliment mais négatifs pour ce même aliment au test de provocation. La disparition de l'antigène CLA pourrait également rendre compte de la disparition des symptômes chez des malades gardant des IgE spécifiques et des tests cutanés positifs.

Reflux gastro-œsophagien et allergie au lait de vache

L'association des deux affections ayant été signalée par plusieurs auteurs, G. Iacono a rassemblé 204 observations d'enfants âgés de moins d'un an chez lesquels le diagnostic de RGO avait été porté par une pH-métrie de 24 heures, une œsophagoscopie et une biopsie de la muqueuse œsophagienne [32]. L'histoire clinique et les manifestations digestives pouvaient suggérer l'ALV chez 19 enfants ; chez 93 autres des prick tests positifs et des IgE anti β -lactoglobuline pouvaient également la faire suspecter. Un régime d'exclusion du LV suivi de 2 provocations en aveugle n'a confirmé l'ALV que chez 85 des 204 enfants (41,8 %). Il reste à démontrer le mécanisme par lequel l'ALV pourrait provoquer un RGO...

LE DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE INTOLÉRANCE AU LAIT DE VACHE

L'exploration immuno-allergologique

Si on accepte le concept d'AILV qui comporte des manifestations d'intolérance qui, par définition, ne répondent pas à un mécanisme immunologique démontrable, et l'existence d'ALV répondant à une allergie de type III ou IV, on ne saurait s'étonner que les tests d'allergie immédiate médiée par les IgE n'aient qu'une valeur très relative.

Tests cutanés

Cuti-réactions et intradermo-réactions sont abandonnées du fait du nombre élevé de fausses réactions positives constatées chez des enfants sains ou chez des atopiques sans AILV.

Les prick tests (PT) universellement adoptés ont une sensibilité qui varie de 41 à 100 %, les sensibilités les plus basses dépendant évidemment de la proportion d'ILV dans la population étudiée [28, 49]. Spécificité et valeurs prédictives sont très

satisfaisantes allant de 77 à 97 % [28]. Mais les auteurs canadiens et australiens [3, 26] estiment que le critère de positivité du diamètre supérieur à 3 mm est insuffisant pour assurer une spécificité et une sensibilité satisfaisantes. Ils exigent soit un diamètre de la papule supérieur d'au moins 3 mm à celui du contrôle négatif, soit une papule égale ou supérieure au diamètre du contrôle positif si cette papule est inférieure ou égale à 3 mm [3].

Il a été signalé que la β -casomorphine 7 et l' α -caséine, peptides opioïdes de la digestion du LV avaient des propriétés histaminolibératrices qui pouvaient être responsables de TC faussement positifs chez des enfants non allergiques au LV [40].

IgE sériques spécifiques

Des RAST positifs pour le LV ont été constatés chez 18 % des enfants atteints de DA sans aucun autre argument en faveur d'une ALV et chez 5 p. cent des enfants sains. Avec comme critère le TPDACP, le RAST a une sensibilité de 60 p. cent, une spécificité de 77 p. cent, une valeur prédictive de 93 p. cent, mais une valeur prédictive positive de 27 p. cent seulement [48]. Pour la plupart des auteurs le PT est supérieur au RAST [22, 28]. Il semblerait cependant qu'une étude récente soit parvenue à établir avec le CAP système un seuil de positivité assurant des valeurs seuils prédictives positives et négatives de l'ordre de 95 p. cent [50].

Les avis sont par ailleurs discordants en ce qui concerne l'évolution du RAST lors de l'installation de la tolérance. Certains ont constaté une diminution du taux des IgE spécifiques [30, 35], et d'autres n'ont pas observé de modification significative [23]. Dans une étude prospective déjà assez ancienne, la suppression du LV avait entraîné une diminution significative des IgE spécifiques mais un test de provocation avait augmenté leur taux. Il semblerait que le niveau de la réponse IgE lors d'un tel test ait beaucoup plus de valeur que la simple constatation d'IgE spécifiques du LV qui peut s'observer chez un enfant parfaitement tolérant [16].

Immuno-électrophorèse croisée (CRIE)

Cette méthode très sensible qui n'est malheureusement pas encore de pratique courante permet d'identifier 36 traits de précipitation des protéines du LV [14, 61]. Des IgE spécifiques ont ainsi été dosées pour l' α -lactalbumine, la β -lactoglobuline, l'albumine sérique bovine et la lactoferrine bovine chez 39 nourrissons ayant développé ultérieurement une AILV [30].

Dans le sang du cordon, 25 enfants sur 33 avaient des IgE spécifiques pour une ou plusieurs de ces protéines et aucune différence ne permettait de séparer ceux qui développeraient ultérieurement une ALV ou une ILV. À six mois, la détection d'IgE spécifiques était plus élevée chez les ALV (81 %) que chez les ILV (27 %) (qui de ce fait étaient devenus des ALV !). À 12 mois, la différence s'accroissait avec une présence d'IgE spécifiques chez 86 p. cent des enfants avec ALV. Ainsi à la naissance, la méthode CRIE malgré sa grande sensibilité ne peut distinguer ceux qui feront ultérieurement une ALV ou une ILV. Par contre, à 6 mois et à 12 mois, cette méthode semble avoir une capacité prédictive en faveur de la persistance d'une ALV/

Les tests de provocation

L'unanimité se fait sur leur valeur décisive mais leurs modalités, lorsqu'elle sont précisées, donnent lieu à une large diversité : le test le plus simple est évidemment la suppression du LV à laquelle succède dans un délai rarement précisé mais qui peut atteindre plusieurs semaines, la réintroduction en milieu hospitalier avec un maximum de mesures de sécurité en commençant par des doses très faibles qui peuvent varier en fonction de la gravité des accidents qui ont fait soupçonner le diagnostic. On se rapproche dans ce cas des méthodes de réintroduction décrites récemment par Rance [47] avec cependant un objectif différent puisque dans ce dernier cas l'objectif est la démonstration de la tolérance et non pas le diagnostic de l'AILV.

Bien que ce diagnostic soit à porter chez de très jeunes enfants, beaucoup d'auteurs recommandent de réaliser la provocation en double aveugle contre placebo (TPDACP) [21] ce qui alourdit le protocole, voir même en deux temps qui s'étendent sur plusieurs semaines [3] (fig. 1).

Dans un éditorial très récent Hill et Hosting apportent quelques réserves à ces règles un peu trop rigoureuses [26]. Ils évoquent d'abord les enfants chez lesquels l'ingestion de LV en très petite quantité a provoqué un choc anaphylactique dans un délai de quelques minutes et estiment que dans un tel cas le TP est à exclure formellement. La constatation d'un PT supérieur ou égal à 4 mm suffit pour le diagnostic. Dans un deuxième groupe d'enfants qui réagit à 30 ou 60 ml de lait de vache par une réaction anaphylactoïde avec vomissements, hypotonie et acidose, le diagnostic ne peut être confirmé que par un test de provocation extrêmement prudent.

Les mêmes auteurs rapportent que dans leur expérience les résultats des TPDACP ne permettent pas de conclusions formelles dans environ

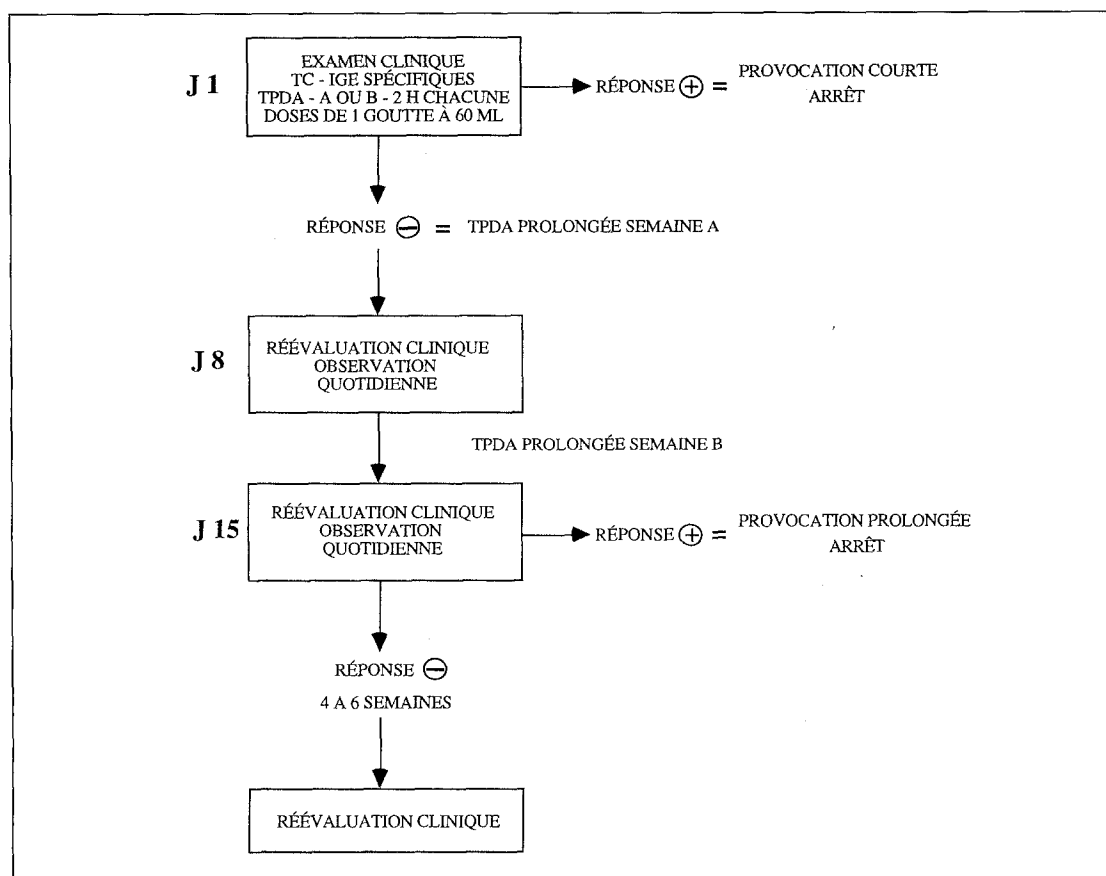


Fig. 1. – Test de provocation prolongée en deux étapes (d'après P. Baehler *et al.* [3])

10 % des cas [26]. Il s'agit d'enfants qui semblent tolérer le LV au cours du TP mais chez lesquels il apparaît des symptômes cutanés, respiratoires ou digestifs assez vagues au cours des 4 semaines qui succèdent à la réintroduction. Ces symptômes entraînent toujours une suppression du LV du régime alors que ce même LV sera toléré au cours de réintroductions ultérieures dans un délai qui peut aller de 6 mois à 5 ans.

Kaplan a également observé des enfants dont l'histoire évoquait une ALV, qui toléraient apparemment un TPDA et qui ultérieurement ont manifesté une anaphylaxie induite par l'exercice après ingestion de LV [37 bis]. Le même auteur a constaté que chez un enfant le TPDACP était négatif si la capsule contenait du LV en poudre et positif avec une capsule contenant le même LV liquide [37 bis].

On peut par ailleurs remarquer que la littérature est remarquablement discrète sur le diagnostic à poser chez les enfants dont l'AILV est éliminée par un TPDACP.

Dans plusieurs études prospectives prolongées le diagnostic d'AILV fut ainsi écarté dans 60 à 67 p. cent des cas soit par l'absence d'amélioration après suppression du LV, soit par l'absence d'un déclenchement lors de la réintroduction [7, 27, 28, 34]. Chez les répondeurs positifs le début des symptômes était en général plus précoce dans les premières semaines et, comme on pouvait s'y attendre, les PT étaient beaucoup plus souvent positifs [27, 28]. La différence la plus nette était la survenue de deux symptômes chez 92 p. cent des positifs, contre 41 p. cent en cas d'absence d'une confirmation par la provocation [27]. Il en résulte évidemment pour chaque manifestation une plus grande fréquence en cas de réponse positive : 64 p. cent contre 49 p. cent pour les signes cutanés, 59 p. cent contre 37 p. cent pour les symptômes digestifs, 33 p. cent contre 22 p. cent pour les manifestations [27]. Mais aucun auteur ne s'est préoccupé du diagnostic de ces fausses AILV. Une seule étude signale, sur un groupe de 78 « exclus », un déficit en lactase et trois allergies à l'œuf [27]...

ALLERGIE AU LAIT DE VACHE CHEZ L'ADULTE

L'AILV chez l'adulte ne semble pas avoir été l'objet d'études générales mais plusieurs cas isolés ont été récemment publiés.

Un fermier sarde de 33 ans étudié par Vargili a des troubles respiratoires aigus par inhalation en trayant une brebis. Les tests allergologiques sont fortement positifs pour la caséine et la lactoglobuline [59].

Une femme de 22 ans suivie par M.T. Guinnepain a des manifestations anaphylactiques déclenchées par le LV, les fromages de chèvres et de brebis. Les premiers accidents sont en fait apparus à l'âge de 3 ans. Les explorations allergologiques démontrent la responsabilité de la caséine [15].

Une femme de 35 ans étudiée par Tabar a des réactions anaphylactiques après ingestion accidentelle de produits lactés mais également après l'application d'un démaquillant contenant de la caséine. Les tests allergologiques ne sont positifs que pour la caséine [56].

Une infirmière de 35 ans suivie par Vieluf a depuis l'âge de 18 ans des réactions anaphylactiques sévères après ingestion accidentelle de LV. Une méthode d'hyposensibilisation orale se montre efficace mais ultérieurement il survient deux épisodes d'anaphylaxie induite par l'exercice après l'ingestion de PLV [60].

Une femme de 27 ans étudiée par Bernaola, travaillait dans une fabrique de bonbons au chocolat. Elle souffrait de rhinoconjonctivite et d'asthme par inhalation de poudre de LV. Les tests allergologiques ne sont positifs que pour l' α -lactalbumine [6].

Les deux adultes publiés par Wuthrich, un Turc de 15 ans et un Italien de 25 ans, illustrent une situation exceptionnelle car ils sont cliniquement et selon les tests allergologiques sensibilisés à la caséine du lait de chèvre et de brebis mais non à la caséine du lait de vache [62].

Les quatre adultes étudiés par Schwartz ne sont en fait que des ALV reconnues dès l'enfance mais n'ayant pas régressé au cours des années suivantes [53].

Enfin l'étude la plus importante est certainement celle de Norgaard puisqu'elle concerne 8 adultes et une enquête allergologique portant sur le LV et sur cinq de ses protéines allergiques [45]. Les huit sujets avaient des tests positifs pour le LV et pour au moins une des PLV. Six sur huit avaient des tests positifs pour la caséine. Cinq étaient monosensibilisés, trois pour la caséine, un, pour la BSA et un pour la β -lactoglobuline. La caséine reste donc l'allergène le plus souvent responsable [45].

PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ALLERGIQUES AU LAIT DE VACHE

Le diagnostic d'AILV étant établi et la perspective d'une guérison spontanée pouvant être assurée dans au moins 90 % des cas, cette prise en charge va consister essentiellement à assurer une alimentation substitutive bien tolérée en s'efforçant de favoriser l'installation de la tolérance naturelle et en sachant la reconnaître le plus tôt possible. C'est seulement dans les rares observations où elle n'apparaît pas à partir de la deuxième année et dans les années ultérieures que des méthodes d'induction de cette tolérance devront être envisagées.

Les mécanismes de la tolérance naturelle

Ils ne sont pas encore parfaitement analysés. La réponse immune humorale au lait de vache chez l'enfant normal, notamment sous la forme des IgA spécifiques pourrait jouer un rôle important.

Kuitunen a montré que les IgA salivaires apparaissent dès les premières semaines, atteignent un maximum à 1 mois puis décroissent lentement pour se stabiliser à partir du troisième mois. Leur taux est plus élevé chez les enfants nés à terme que chez les prématurés mais il ne semble pas y avoir de différence significative entre les enfants au sein et ceux qui reçoivent du LV [39].

Cette réponse humorale au LV a été étudiée par Kaila chez 25 enfants soit au sein, soit alimentés par un lait infantile banal [37]. Le dosage Elispot qui permet de caractériser les cellules sécrétrices d'anticorps a constaté l'apparition de cellules sécrétrices d'IgA spécifiques du LV à l'âge de 3 mois chez les enfants recevant du LV puis une augmentation plus rapide et plus importante que chez les enfants au sein [37]. La pénétration des protéines lactées dans le sérum du nourrisson pourrait jouer un rôle notable dans l'installation de la tolérance. Une étude de Kuitunen a démontré que chez les enfants au sein l' α -lactalbumine humaine était identifiable jusqu'à l'âge de 2 mois dans le sérum des nourrissons et que chez les enfants au LV, la β -lactoglobuline était retrouvée jusqu'à l'âge de 5 mois chez les enfants recevant un lait de vache infantile [38].

Il est également très probable que le développement des lignes cellulaires CD8⁺, signalé plus haut (4.2.1.) et bien analysé par Nakajima joue un rôle notable dans l'installation de la tolérance [43]. Un dernier point mérite d'être signalé. Dans une étude en double aveugle Vaarala a constaté que l'installation de la tolérance physiologique était plus rapide avec des laits infantiles courants qu'avec

les hydrolysats poussés de caséine aussi bien avec des laits infantiles courants qu'avec les hydrolysats poussés de caséine aussi bien d'après les réponses humorales que cellulaires pour les protéines du LV. La réponse cellulaire T s'atténue plus rapidement après la prise des préparations lactées banales [58].

Très récemment un indice très sensible de la tolérance a été identifié chez le rat. Il s'agit de la protéase RMCP II libérée dans le sang par des mastocytes intestinaux après la provocation par un allergène alimentaire auquel l'animal est rendu allergique. Des rats sensibilisés par la β -lactoglobuline et la caséine bovines ont été soumis à des tests de provocation avec diverses préparations lactées [12]. Les plus fortes libérations de RMCP II ont été observées avec les préparations lactées banales. Toutes les autres formules, hydrolyses partielles ou hydrolyses poussées ont déclenché également la libération de quantités variables de RMCP II. Mais le plus intéressant concerne les rats rendus oralement tolérants par l'administration progressive de formules lactées banales ou d'hydrolysats partiels. La provocation par le LV ne provoque plus de libération de RMCP II. Cette suppression n'est pas constatée chez des rats recevant uniquement des hydrolysats poussés [12]. La libération de RMCP II permet donc une estimation très sensible de l'induction d'une tolérance induite par le LV. Reste à trouver un équivalent du RMCP II chez l'enfant.

Les substituts du lait de vache (tableau I)

Une certaine confusion règne parmi les préparations qualifiées d'hypo-allergéniques qui sont à l'origine de nombreuses discussions concernant leur utilisation préventive de l'allergie ou curative de l'AILV [19, 20]. Il ne faut pas oublier qu'un aliment dit « hypo-allergénique » ne peut pas être considéré comme anallergénique et qu'un aliment hypo-allergénique obtenu par hydrolyse partielle ne peut pas avoir les mêmes indications qu'un hydrolysate « poussé ». Le choix peut aussi se porter sur des produits non lactés mais qui peuvent être allergéniques par eux-mêmes qu'il s'agisse de protéines de soja ou d'aliments comportant du collagène et des protéines de soja. Seul un aliment composé uniquement d'acides aminés [25] est réellement anallergénique.

Très schématiquement les hydrolysats partiels n'auraient qu'une indication précise, la prévention de l'allergie en général chez les enfants considérés comme « à risque » ; les hydrolysats « poussés », les protéines de soja et le collagène seraient les substituts habituels proposés en cas d'AILV et en cas d'échec, l'ultime recours reste l'aliment constitué uniquement d'acides aminés [25].

Tableau I. – Préparations diététiques hypoallergéniques

Traitement Substrat	Hydrolyse partielle	Hydrolyse poussée	Hydrolyse + ultrafiltr.	0
Lactosérum	Alma H.A. Gallia H.A. Guigoz H.A. Nidal H.A.	Pepti junior	Alfaré	
Caséine		Galliagène progress Nutramigen Prégestimil		
Caséine et lactosérum	Enfastart			
Collagène (bœuf ou porc) et soja				Aptamil H.A. Prégomine
Protéines de soja				Vegelact Vegebaby
Acides aminés				Néocate

Quelques nuances peuvent être signalées. Les préparations de soja très discréditées il y a quelques années retrouvent des indications raisonnables. On estime actuellement qu'elles sont parfaitement tolérées chez 40 p. cent des ALV [31]. Cela justifie au moins une tentative prudente avant d'envisager l'utilisation des hydrolysats poussés. Il semble également possible d'utiliser des hydrolysats partiels chez des enfants ILV (donc avec des PT négatifs et une absence d'IgE spécifiques du LV). Il serait peut être dans ce cas raisonnable de les essayer prudemment avant d'utiliser d'emblée des hydrolysats poussés [31].

À l'opposé, il est parfois possible, même chez des enfants initialement alimentés au sein de déplorer des réactions anaphylactiques lors de l'introduction d'hydrolysats partiels. Une administration de ces hydrolysats lors des premiers jours de la vie pourrait avoir été sensibilisante [8].

On peut également constater des échecs des hydrolysats poussés. Sur dix enfants ALV, ces hydrolysats poussés ont fait disparaître les symptômes sept fois mais n'ont pas eu l'effet bénéfique espéré dans trois cas [44]. À cette occasion Nishida souligne l'intérêt d'un test de transformation lymphoblastique (TTL) pratiqué avec la formule lactée choisie. Les TTL ont été plus positifs chez les trois enfants non améliorés en utilisant les PLV et l'hydrolysate choisi [44].

Comme le souligne Eigenmann, le TTL semble avoir une bonne valeur comme indice de tolérance clinique d'un hydrolysate. Au moment du diagnostic, les résultats du TTL, chez l'enfant ALV

ne sont pas statistiquement différents de ceux d'un groupe témoin. Après trois mois d'administration d'un hydrolysate et suppression totale du LV, les résultats du TTL sont identiques à ceux obtenus au moment du diagnostic sauf avec l'hydrolysate qui provoque une prolifération nettement plus basse que les PLV. Il semblerait donc que chez les enfants ALV, le TTL peut confirmer l'absence d'immunogénicité d'un hydrolysate si ce dernier n'induit pas une élévation significative d'une activation des cellules T [11].

Reste l'hypothèse d'avenir qui consisterait en une hydrolyse très sélective supprimant les épitopes allergéniques et l'utilisation de nouveaux systèmes enzymatiques qui cliveraient les séquences d'acides aminés encore résistantes et responsables de l'allergénicité. Il serait alors possible de renoncer à l'hydrolyse totale et de supprimer du même coup ses inconvénients sur le goût et sur l'osmolarité [20].

C'est dans cette optique que des travaux très récents ont démontré que l'hydrolyse des caséines par le lactobacillus casei G.G. donnait naissance à des molécules ayant des effets suppressifs constatés sur le TTL [55 bis].

Réintroduction du lait de vache

Plusieurs modalités ont été proposées mais cette réintroduction doit impérativement être réalisée sous surveillance étroite et en milieu hospitalier, les doses de départ et la progression variant selon les auteurs. La réintroduction simple proposée par Rancé [47] se réalise en 3 jours en partant d'1 ml pour atteindre 150 ml. Elle a été réalisée chez 60 enfants entre 12 et 15 mois après le diagnostic ; 43 l'ont accepté sans problème mais chez 17 (28,3 %) la réaction allergique a persisté.

Notre expérience porte sur 30 enfants chez lesquels 35 tentatives de réintroduction ont été réalisées selon un protocole plus rapide réalisé en cinq heures en hôpital de jour (tableau II), chez des enfants âgés de 4 mois à 6 ans 1/2. Aucune réaction immédiate ou retardée ne fut déclenchée chez 20 enfants. Les 15 échecs concernent 10 enfants dont 3 ont été soumis à plusieurs tentatives de réintroduction. Ces échecs ont le mérite de confirmer un diagnostic souvent porté sur des arguments discutables et sans TP. À l'opposé, les succès ont permis de démontrer l'installation d'une tolérance chez 6 enfants dont le diagnostic d'ALV était certain du fait de l'échec de tentatives antérieures de réintroduction. Chez les 14 autres enfants le diagnostic d'ALV avait été établi sur des arguments discutables (notamment un TC ou un RAST positif chez un eczémateux) et parfois même inexistant.

**Tableau II. – Test de réintroduction du lait de vache.
Dose de départ variable
en fonction de la sévérité de l'accident révélateur**

Accident anaphylactique ou œdème de Quincke =	3 gouttes diluées au 1/10 dans la commissure labiale	
	↓	20 minutes
	3 gouttes de lait de l'autre côté	
	↓	20 minutes
Éruption érythémateuse ou urticaire =	1 goutte de lait pur	
	↓	20 minutes
	5 gouttes	
	↓	20 minutes
Réaction digestive =	10 gouttes	
	↓	20 minutes
	2 ml	
	↓	30 minutes
	5 ml	
	↓	30 minutes
	10 ml	
	↓	30 minutes
	20 ml	
	↓	30 minutes
	50 ml	
	↓	30 minutes
	100 ml	
Poursuivre à domicile 100 ml/jour la première semaine puis dose « ad libitum » en l'absence de réaction digestive.		

Induction de la tolérance

Il est prudent de ne pas parler de désensibilisation dans la mesure où il n'est pas certain qu'en l'absence d'un apport régulier la tolérance absolue au LV puisse être assurée sans risque d'une réaction allergique.

Il faut en premier lieu reconnaître que les deux premières publications concernant cette induction ont été celle de Poisson en 1987 et celle de Mouterde en 1988. Très peu de travaux ont été présentés sur ce sujet en dehors de celui de Rancé très récent sous le terme de « Réintroduction accoutumance » [47].

Notre expérience ne porte que sur quatre observations chez des enfants dont le diagnostic était certain du fait de tentatives de réintroduction

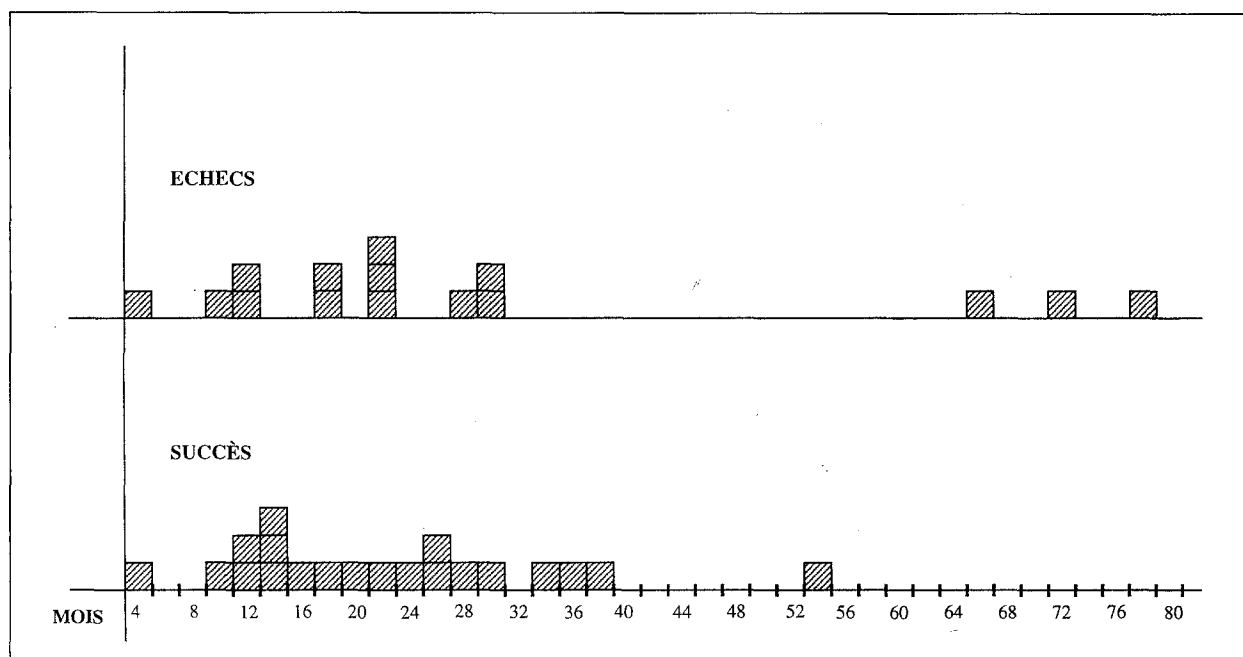


Fig. 2. - Répartition selon l'âge des 35 réintroductions réalisées chez 30 enfants AILV avec 20 succès et 15 échecs.

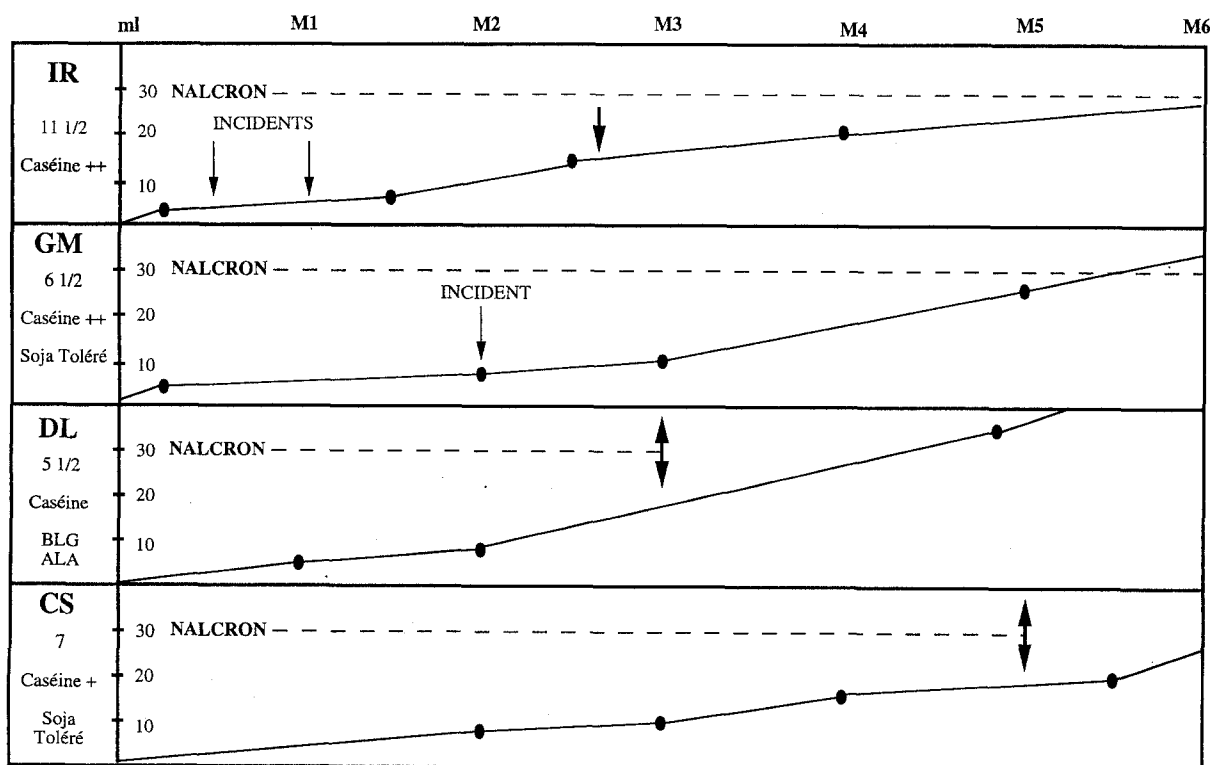


Fig. 3. - Induction de tolérance au lait de vache.

vouées à l'échec et, dans les quatre cas, d'une réaction allergique particulièrement nette vis-à-vis de la caséine (fig. 2). Il ressort de cette expérience limitée qu'il est illusoire de prévoir un protocole univoque et que chaque cas justifie des doses de départ et une progression qu'il serait illusoire de déterminer à l'avance. Une couverture temporaire par le cromoglycate per os paraît raisonnable étant donné le risque initial et la progression ultérieure dans les six premiers mois ne peut être fixée à l'avance. Elle doit être adaptée à chaque cas particulier (fig. 3).

Tableau III. – Induction de tolérance au lait de vache

• Intercron * débuté 15 jours avant (4 à 8 ampoules de 100 mg/jour).
• J1 – De 1 goutte au 1/50 (0,001 ml) à 20 gouttes (0,02 ml). – Puis de 1 goutte (0,05 ml) à 6 gouttes (0,30 ml) de lait pur.
• J2 – De 2 gouttes (0,10 ml) à 8 gouttes (0,40 ml).
• J3 – De 5 gouttes (0,25 ml) à 12 gouttes (0,60 ml).
• J4 – 10 gouttes (0,50 ml).
La dose totale des 4 jours est de 4,30 ml.
Le mois suivant, augmentation de 2 à 4 gouttes/jour.
À partir de 5 ml même progression mais en abaissant progressivement la dose d'Intercron * sur 15 à 30 jours.

RÉFÉRENCES

1. Abernathy-Carver K.J., Sampson H.A., Picker L.J. *et al.* – Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 913-918.
2. Adams S.L., Barnett D., Walsh B.J. *et al.* – Human IgE binding synthetic peptide of bovine β -lactoglobulin and α -lactalbumine. In vitro cross-reactivity of allergens. *Immunol. Cell. Biol.*, 1991, 69, 191-197.
3. Baelher P., Chad C., Gurbindo A. *et al.* – Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 254-261.
4. Ball G., Shelton M.J., Walsh B.J. *et al.* – A major continuous allergenic epitope of bovine β -lactoglobulin recognized by human IgE binding. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 5, 758-764.
5. Barau E., Dupont C. – Allergy to cow's milk proteins in mother's milk or in hydrolyzed cow's milk infant formulas as assessed by intestinal permeability measurements. *Allergy*, 1994, 49, 295-298.
- 5 bis. Benlounes N., Dupont C., Candall C. *et al.* – The threshold for immune cell reactivity to milk antigens decreases in cow's milk allergy with intestinal symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 781-789.
6. Bernalda G., Echechipia S., Urrutia I. *et al.* – Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to α -lactalbumine. *Allergy*, 1994, 49, 189-191.
7. Bock S.A. – Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*, 1987, 79, 683-688.
8. Businco L., Lucenti G., Arcese G. *et al.* – Immunogenicity of a so-called hypo-allergenic formula in at-risk babies: two cases reports. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 42-45.
9. Crowe S.E., Perdue M.H. – Gastrointestinal food hypersensitivity, basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterol.*, 1992, 103, 1075-1095.
10. Docena G.H., Fernandez R., Chirido F. *et al.* – Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy*, 1996, 51, 412-416.
11. Eingenmann P.A., Belli D.C., Ludi F. *et al.* – In vitro lymphocyte proliferation with milk and whey protein hydrolyzed formula in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 549-557.
12. Fritsche R., Schwarz C., Martin C. – Evaluation of cow's milk formula allergenicity and tolerogenicity by intestinal mast cell protease release in the rat model. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 331 (Abstr.).
13. Ghisolfi J., Olives J.P., Le Tallec C. *et al.* – Alimentation lactée du nourrisson et allergie aux protéines du lait de vache. *Arch. Pédiatr.*, 1995, 2, 526-531.
14. Gjesing B., Osterballe O., Schwartz B. *et al.* – Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy*, 1986, 41, 51-56.
15. Guinépain M.T., Bernard H., Bloch-Morot E. *et al.* – Anaphylaxis to casein in an adult patient. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 330 (Abstr.).
16. Hattevig G., Kjellman B., Johansson S.G.O. *et al.* – Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin. Allergy*, 1984, 14, 551-559.
17. Heyman M., Grasset E., Ducroc R. *et al.* – Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr. Res.*, 1988, 24, 197-202.
18. Heyman M., Darmon N., Dupont C. *et al.* – Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor α , altering intestinal function. *Gastroenterol.*, 1994, 106, 1514-1523.
19. Hide D.W. – The role of hypoallergenic formulas in cow's milk allergy and allergy prevention. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49, Suppl. I.
20. Hide D.W. – The role of hypoallergenic formulas in cow's milk allergy and allergy prevention: report of a workshop held in March 1995 at St Mary's Hospital NHS Trust, Newport, Isle of Wight, UK. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 1260-1262.
21. Hill D.J., Firer M.A., Shelton M.J. *et al.* – Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J. Pediatr.*, 1986, 109, 272-276.
22. Hill D.J., Duke A.M., Hosking C.S. *et al.* – Clinical manifestations of cow's milk allergy in children II. The diagnostic value of skin and RAST. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 481-490.
23. Hill D.J., Firer M.A., Ball G. *et al.* – Recovery from milk allergy in early childhood. Antibody studies. *J. Pediatr.*, 1989, 114, 761-766.
24. Hill D.J., Ball G., Hosking C.S. *et al.* – γ interferon production in cow milk allergy. *Allergy*, 1993, 48, 75-80.
25. Hill D.J., Cameron D.J.S., Francis D.E.M. *et al.* – Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 386-394.
26. Hill D.J., Hosking C.S. – Cow milk allergy in infancy and early childhood. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 243-246.
27. Host A. – The relevance of history for the diagnosis of cow's milk allergy. A prospective study in Danish infants. In: Harms H.K., Wahn U. eds. *Food allergy in infancy and childhood*. Berlin: Springer Verlag 1988, 125-131.
28. Host A., Halken S. – A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*, 1990, 45, 587-596.
29. Host A. – Importance of the first meal on the development of cow's milk allergy and intolerance. *NER Allergy Proc.*, 1991, 12, 227-232.
30. Host A., Husby S., Gjesing B. *et al.* – Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow milk allergy. Levels of antibodies to whole milk protein, BLG and ovalbumin in relation to repeated milk challenge and clinical course of cow milk allergy. *Allergy*, 1992, 47, 218-229.
31. Host A. – Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, suppl. 5, 5-36.
32. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F. *et al.* – Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants. A prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 822-827.

33. Isolauri E., Virtanen E., Jalonon *et al.* – Local immune response measured in blood lymphocytes reflects the clinical reactivity in children with cow's milk allergy. *Pediatr Res.*, 1990, 28, 582-586.
34. Jacobson O., Lindberg T. – A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta. Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 853-859.
35. James J.M., Sampson H.A. – Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J. Pediatr.*, 1992, 121, 371-377.
36. Juvonen P., Jakobsson J., Lindberg T. – Macromolecular absorption and cow's milk allergy. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 300-303.
37. Kaila M., Arvilommi H., Soppi E. *et al.* – A prospective study of humoral immune responses to cow milk antigens in the first year of life. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 164-169.
- 37 bis. Kaplan M.S. – The importance of appropriate challenge in diagnosing food hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 291-293.
38. Kuitunen M., Savilahti E., Sarnesto A. – Human α -lactalbumin and bovine β -lactoglobulin absorption in infants. *Allergy*, 1994, 49, 354-360.
39. Kuitunen M., Savilahti E. – Mucosal IgA, mucosal cow's milk antibodies, serum cow's milk antibodies and gastro-intestinal permeability in infants. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1995, 6, 30-35.
40. Kurek M., Rueff F., Czerwionka-Szaflarska M. *et al.* – Exorphinins derived from cow's milk casein elicit pseudo-allergic wheal-and-flare reactions in healthy children. *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 191-196.
41. May C.E. – Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 58, 500-515.
42. Mizumachi K., Kurizaki J., Tsuji N.M. – Modification of antigenic structure in the C-terminal region of bovine β -lactamine. XXIII Inter. Dairy Congress, 1990, *Int. Dairy Federation*, 1990, 284 (Abstr.).
43. Nakajima H., Hachimura S., Nishiwaki S. *et al.* – Establishment and characterization of a S1 casein specific T-cell lines from patients allergic to cow's milk: unexpected higher frequency of CD8⁺ T-cell lines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1342-1349.
44. Nishida T., Kondo N., Agata H. *et al.* – Evaluation of lymphocyte proliferative response to casein hydrolysate formula in cow's milk-sensitive children: response of peripheral blood mononuclear cells to hydrolysate formula. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1995, 5, 86-90.
45. Norgaard A., Bernard H., Wal J.M. *et al.* – Allergenicity of individual cow-milk proteins in DBPCFC-positive milk allergy adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 237 (Abstract).
46. Otani H., Hosono A. – IgM and IgG antibody responses of rabbits to cow α S1 casein estimated on the basis of peptide fragments derived from α S1 casein. *Milchwissenschaft*, 1991, 46, 95-97.
47. Rancé F., Juchet A., Dutau G. – Comment réintroduire le lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache ? *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 185-190.
48. Sampson H.A., Albergo R. – Comparison of results of skin tests, RAST, and double blind placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 26-33.
49. Sampson H.A. – IgE mediated food intolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 495-504.
50. Sampson H.A., Ho D.G. – Utility of the Pharmacia CAP System, RAST FEIA (CAP) in diagnosing IgE mediated food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, part. 2, 329 (Abstr.).
51. Sanderson I.R., Walker W.A. – Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterol.*, 1993, 104, 622-639.
52. Schrandt J.J.P., Bogart J.P.H., Forget P.P. *et al.* – Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 640-644.
53. Schwartz R.H., Peers L.B. – IgE mediated cow's milk allergy (IgE CMA) in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 237 (Abstr.).
- 53 bis. Sorva R., Makinen-Kiljunen S., Juntunen-Backman K. – β -lactoglobuline secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 781-792.
54. Spuerger P., Mueller H., Walter M. *et al.* – Allergenic epitopes of bovin α S1 casein recognized by human IgE and IgG. *Allergy*, 1996, 51, 306-312.
55. Suomalainen H., Soppi E., Isolauri E. – Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 27-31.
- 55 bis. Sutas Y., Soppi E., Korhonen H. *et al.* – Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolysed with lactobacillus casei G.G. – derived enzymes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 216-224.
56. Tabar A.I., Alvarez H.J., Echechipia S. *et al.* – Anaphylaxis from cow's milk casein. *Allergy*, 1996, 51, 343-345.
57. Takahashi T., Yamachi K., Kaminogawa S. – Comparaison between, the antigenicity of native and unfolded β -lactoglobulin. *Agric. Biol. Chem.*, 1990, 54, 691-697.
58. Vaarala O., Saukkonen T., Savilahti E. *et al.* – Development of immune response to cow's milk or hydrolyzed formula. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 917-923.
59. Vargiu A., Vargiu G., Locci F. *et al.* – Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy*, 1994, 49, 386-387.
60. Vieluf I., Vieluf D. – Oral hyposensitization in a patient with IgE mediated hypersensitivity to milk. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 237 (Abstr.).
61. Weeke B., Sondergaard J., Lind P. *et al.* – Crossed radio-immuno-electrophoresis (CRIE) for identification of allergens and determination of antigenic specificities of patients' IgE. *Scand. J. Immunol.*, 1983, 17 (suppl. 10), 265-272.
62. Wuthrich B., Johansson S.G.O. – Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 270-273.

