

Archives de Pédiatrie xxx (2017) xxx–xxx

Actualités thérapeutiques dans la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache

Update on dietary management of cow's milk allergy

C. Dupont*, P. Soulaïnes

Service d'explorations fonctionnelles digestives et allergie alimentaire, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Résumé

La prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache requiert l'élimination du régime de toute trace de protéines de lait. Pour les nourrissons non allaités au sein, la principale mesure diététique consiste à remplacer le lait infantile standard par une formule dont l'allergénicité de la fraction protéique a été supprimée. Celle-ci peut être à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache ou de riz ou encore à base d'acides aminés. La surveillance de la croissance staturopondérale des enfants atteints est indispensable. La réintroduction du lait, cru ou cuit, se fait toujours prudemment et progressivement. Lorsque l'enfant grandit et reste allergique au lait de vache, l'utilisation de formes cuites du lait facilite considérablement son alimentation.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Dietary management of cow's milk allergy is based on the elimination of all cow's milk proteins from the diet. For non-breastfed infants, the main dietetic move is the replacement of the standard infant formula with a formula for which the protein fraction has been modified. This formula can be based on hydrolyzed cow's milk proteins, rice proteins or amino acids. Monitoring the growth of these children is essential. The reintroduction of cow's milk, raw or heated, should always be made carefully and gradually. As the child grows and remains allergic, the use of heated (baked) milk substantially eases his/her feeding.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS.

1. INTRODUCTION

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est une pathologie du petit enfant, fréquente, protéiforme, dont les symptômes sont souvent banals, ce qui explique un diagnostic souvent tardif. Elle est responsable de retards de croissance pondérale et staturale, que seule une prise en charge adaptée permet de corriger. Son tableau de plus en plus précis, faisant

intervenir ou non des immunoglobulines E (IgE) spécifiques des protéines du lait de vache, se caractérise par la fréquence de certains syndromes particuliers, qu'il importe de connaître. L'utilisation d'aliments adaptés, la cuisson du lait qui diminue son allergénicité, facilitent la prise en charge diététique de l'APLV, jusqu'à sa guérison spontanée, éventuellement la plus fréquente.

2. ENVISAGER LE DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE AUX PROTÉINES DU LAIT DE VACHE

L'APLV est souvent difficile à diagnostiquer en raison du caractère « banal » des symptômes. Comme souligné par le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.dupont@aphp.fr (C. Dupont).

National Institute for Health and Clinical Excellence en 2011, le diagnostic d'APLV devrait être particulièrement envisagé chez les nourrissons :

- qui présentent des antécédents familiaux de maladie allergique ;
- dont les symptômes persistent et touchent plusieurs systèmes d'organes ;
- qui ont été traités pour des formes modérées à sévères d'eczéma atopique, de reflux gastro-œsophagien sévère ou d'autres symptômes gastro-intestinaux persistants (y compris les coliques, les selles molles et la constipation), tous symptômes n'ayant pas répondu à une intervention thérapeutique symptomatique habituelle.

3. DÉFINIR LE TABLEAU CLINIQUE DE L'APLV, DÉPENDANTE OU NON DES IGE (IGE-MÉDIÉE OU NON IGE-MÉDIÉE), ET ÉVALUER SA SÉVÉRITÉ

L'APLV peut être IgE-médiée, forme dans laquelle les tests cutanés ou le dosage des IgE sériques sont utiles ou non IgE-médiée, forme dominante chez le nourrisson dans laquelle les tests précités sont négatifs, seul le patch-test au lait pouvant être contributif. Ces deux formes d'allergie peuvent être d'intensité « légère à modérée », elles peuvent alors être prises en charge au cabinet ou d'intensité « sévère » et nécessitent alors le recours au spécialiste ou à l'hôpital. Les manifestations « sévères » sont, pour l'APLV IgE-médiée, essentiellement une réaction anaphylactique à risque vital, et pour l'APLV non IgE-médiée des signes digestifs sévères (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, sang dans les selles), un eczéma sévère et surtout l'association d'un de ces symptômes à un retard de croissance staturopondérale [1]. Le Tableau 1 détaille les diverses formes cliniques de l'APLV, nombreuses et à connaître car le risque dépend de cette présentation clinique.

4. ÉLIMINATION DES PROTÉINES DU LAIT DE VACHE (LV) : PREMIER MOYEN DIAGNOSTIQUE

La première étape du diagnostic d'APLV est l'élimination des protéines du LV, chez la mère lorsque l'enfant est nourri au sein ou par une formule appropriée chez les enfants nourris partiellement ou totalement au biberon. Les mères sous régime d'exclusion du LV doivent recevoir des suppléments en calcium et vitamine D. Les formules adaptées à la gestion nutritionnelle de l'APLV sont à base d'hydrolysats extensifs de protéines du LV (extensively hydrolysed formulas, eHF), d'hydrolysats de protéines de riz ou d'acides aminés (amino acid based formulas, AAF) (Tableaux 2, 3 et 4).

5. PRESCRIPTION DE LA FORMULE DE REMPLACEMENT EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE

Objet de débats et de divergences entre pays, le choix de la formule la plus appropriée pour l'enfant avec APLV devrait se

fonder sur la forme clinique de l'APLV, ainsi que sur l'allergénicité résiduelle et la composition nutritionnelle de la formule proposée. D'après les recommandations de Venter et al. 2013, et de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, pour la majorité des enfants ayant une APLV un eHF convient (Tableau 5). Jusqu'à 10 % de ces enfants peuvent ne pas tolérer ces formules, et doivent donc être alimentés par des AAF [1–3].

6. TOLÉRANCE ALLERGÉNIQUE DES FORMULES DE SUBSTITUTION

Les premières études évaluant l'hypoallergénicité des formules de substitution chez les enfants avec APLV datent de 1988 et les dernières de 2016. Les études d'avant 2011 ont été résumées par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) [1] et sont synthétisées dans le Tableau 6. Récemment, plusieurs études ont été menées sur un eHF (Allernova, Novalac) à base de caséines, pré-épaissi ou non, montrant une tolérance atteignant 100 % des 119 [4], 37 [5], et 30 enfants [6] ayant une APLV prouvée. Une formule à base de protéines de riz hydrolysées (NovaRice, Novalac) a également montré une tolérance chez 100 % des 40 nourrissons et jeunes enfants traités pour APLV [7]. Ces 5 dernières années, des données sur l'hypoallergénicité de divers AAF ont été publiées. Un AAF (Sineall, Humana) a été bien toléré par 29 sujets ayant une APLV IgE-médiée et 31 avec APLV non IgE-médiée [8]. Un autre AAF (Alfamino, Nestlé Health Science) a été jugé conforme aux critères d'hypoallergénicité chez 33 nourrissons ayant une APLV [9]. Une autre étude a montré que l'ajout d'un symbiotique dans un AAF (Neo-Syn, Nutricia) n'en modifiait pas l'hypoallergénicité chez 30 enfants ayant une APLV [10]. Enfin, un nouvel AAF contenant un complexe à base de pectines (AminA, Novalac) a été testé en comparaison avec Neocate (Nutricia) chez 75 nourrissons et jeunes enfants pour lesquels ce type de formule était recommandé, c'est-à-dire les enfants ayant une APLV et ne tolérant pas les eHF [11]. Ces deux formules ont été tolérées par 100 % des sujets pendant les 3 mois de comparaison, avec un bénéfice pour AminA sur l'amélioration de la consistance des selles et la diminution de la sévérité de l'eczéma.

7. ADÉQUATION NUTRITIONNELLE DES FORMULES À BASE D'HYDROLYSATS

Les études sur l'impact de l'utilisation des formules à base d'hydrolysats sur la croissance ne sont pas nombreuses [1] et, jusqu'en 2014, la plupart d'entre elles avaient été obtenues chez des nourrissons sains ou seulement à risque d'allergies malgré le risque important que fait peser l'APLV sur la croissance staturopondérale [3,4]. La prise d'un eHF à base de protéines du lactosérum de LV enrichi avec *Bifidobacterium lactis* (Althéra, Nestlé) a été comparée à celle d'un eHF à base de caséines enrichi en *Lactobacillus GG* (Nutramigen, Mead Johnson) respectivement chez 41 et 44 enfants ayant une APLV [12] : aucune différence n'a été documentée pour les z-scores anthropométriques au cours du premier mois d'alimentation.

Tableau 1

Présentation syndromique de l'allergie aux protéines du lait de vache.

Syndrome	Points clés	Caractéristiques des mécanismes immunitaires	Âge	Évolution naturelle
<i>Manifestations IgE-dépendantes (réactions aiguës)</i>				
Urticaire/Œdème de Quincke	Déclenchés par l'ingestion ou le contact direct avec la peau (urticaire de contact) ; généralement urticaire aiguë, rarement chronique		Enfant > adulte	Guérison habituelle dans l'enfance dans un délai variable
Rhinite, asthme	Peut accompagner une réaction allergique. Rarement isolé		Nourrisson/enfant > adulte	Idem
Hypersensibilité gastro-intestinale immédiate	Vomissement immédiat isolé (souvent, les symptômes gastro-intestinaux sont associés à l'anaphylaxie)			Idem
Anaphylaxie	Rapidement progressive, multi-organe, peut atteindre le système cardiovasculaire et aboutir au collapsus	Libération massive de médiateurs	Tous âges	Idem
Anaphylaxie alimentaire liée à l'exercice	L'aliment ne déclenche l'anaphylaxie que si un effort suit son ingestion	L'exercice modifierait l'absorption et/ou la digestion de l'aliment. Pour le lait, manifestation parfois induite par l'immunothérapie orale	Plutôt grand enfant et adulte	Présumé persistant
<i>Manifestations IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes</i>				
Dermatite atopique (DA)	Liée aux aliments chez 35 % des enfants ayant une DA modérée à sévère	Probablement liée à la domiciliation cutanée des cellules réactives aux allergènes alimentaires	Nourrisson > enfant > adulte	Guérit en général
Gastro-entéropathies à éosinophiles	Symptômes dépendent du site et de la sévérité de l'inflammation. Œsophagites à éosinophiles : reflux, dysphagie, douleurs	Médiateurs : éotaxine, interleukine (IL)5, IL13	Tous âges	Persistant en général
<i>Manifestations non IgE-dépendantes (médiation cellulaire, réactions retardées, chroniques)</i>				
Entéropathie aux protéines alimentaires	Diarrhée, retard de croissance, perte de poids	Physiopathologie peu connue, atrophie villositaire entraînant une malabsorption généralisée	Nourrisson exclusivement	Guérit vers 2 ans
Entérocolite aux protéines alimentaires : forme chronique	Vomissements, diarrhée, retard de croissance et léthargie	Physiopathologie inconnue : rôle du TNF α (tumor necrosis factor) ?	Touche surtout le nourrisson	Disparaît en général vers 2–3 ans
Entérocolite aux protéines alimentaires : forme aiguë par ré-exposition après élimination	Vomissements, diarrhée, déshydratation et hypotension, 2 heures après le début de l'ingestion			
Proctite aux allergènes alimentaires	Selles sanglantes avec mucus chez le nourrisson	Inflammation à éosinophiles	Nourrisson, suite à transmission par le lait maternel	Guérit en général

Un essai randomisé, contrôlé contre placebo dont l'objectif principal était l'évaluation d'une supplémentation en probiotiques sur la guérison de l'APLV a permis de vérifier la bonne évolution staturopondérale de 119 nourrissons ayant une APLV prouvée nourris 6 mois avec un eHF à base de caséines (Allernova, Novalac) [4]. Les z-scores de poids, de taille et de poids-pour-taille avaient eu un rattrapage significatif et l'indice de masse corporelle s'était normalisé. L'évaluation de nourrissons ayant une APLV alimentés avec le même eHF à base de caséines, pré-épaissi ou non, a aussi montré une amélioration significative des indices anthropométriques [5,6]. La surveillance de la croissance de 36 nourrissons ayant une APLV prouvée alimentés avec une formule à base de protéines hydrolysées de riz (NovaRice, Novalac) a montré dès le premier mois d'alimentation une augmentation des indices

anthropométriques et leur normalisation en fin d'étude par rapport aux standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7].

8. ADÉQUATION NUTRITIONNELLE DES FORMULES À BASE D'ACIDES AMINÉS

Chez des nourrissons ayant une APLV, l'alimentation avec un AAF (Neocate, Nutricia), contenant ou non des symbiotiques, pendant 4 mois a entraîné un rattrapage de poids adéquat [13]. La seule étude chez des enfants ayant une APLV avec intolérance aux eHF [11] a montré qu'avec un AAF (AminA, Novalac), le z-score du poids moyen augmentait significativement dès le premier mois d'alimentation, ce rattrapage de poids se confirmant après 6 mois d'alimentation.

Tableau 2

Compositions nutritionnelles des formules à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache (aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) adaptées au régime en cas d'allergie aux protéines de lait de vache (France, février 2017).

	Energie, pour 100 mL		Protéines (g)		Lipides (g)		Glucides (g)	
	kcal	kJ	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL
Allernova (Laboratoires Novalac SA)	66,7	277,9	2,3	1,6	5,3	3,5	10,8	7,2
Allernova AR (Laboratoires Novalac SA)	67	280,2	2,4	1,6	5,3	3,5	10,6	7,1
Althéra (Nestlé)	67	280	2,5	1,7	5,1	3,4	11	7,5
Pepti Junior 1 (Lactalis)	69,6	291	2,7	1,9	5,3	3,7	10,3	7,2
Pepti Junior 2 (Lactalis)	69,6	291	2,7	1,9	5,3	3,7	10,3	7,2
Picot Pepti Junior 3 (Lactalis)	69	288	2,8	1,9	5,2	3,6	10,4	7,2
Nutramigen 1 LGG (Mead Johnson Nutrition)	68	280	2,8	1,87	5	3,4	11	7,5
Nutramigen2 LGG (Mead Johnson Nutrition)	68	280	2,5	1,69	4,2	2,8	13	8,8
Pregestimil (Mead Johnson Nutrition)	66	280	2,8	1,89	5,6	3,8	10,2	7
Pregestimil liquide (Mead Johnson Nutrition)	81	340	2,8	2,3	5,6	4,5	10,2	8,3
Galliagène 1 (Nutricia Nutrition Clinique)	67	280	2,4	1,6	5,2	3,5	10,4	7,0
Galliagène 2 (Nutricia Nutrition Clinique)	68	285	2,4	1,6	4,6	3,1	11,9	8,1
APLV 1 (Nutribèn)	67	279	2,4	1,6	5,2	3,5	10,4	7,0
APLV 2 (Nutribèn)	68	287	2,5	1,7	4,1	2,8	12,9	8,8

Tableau 3

Compositions nutritionnelles des formules à base d'hydrolysats de protéines de riz (aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) adaptées au régime en cas d'allergie aux protéines de lait de vache (France, février 2017).

	Energie, pour 100 mL		Protéines (g)		Lipides (g)		Glucides (g)	
	kcal	kJ	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL
Novalac Riz [®] (Laboratoires Novalac SA)	69	290	2,6	1,8	5	3,4	11	7,6
Modilac Riz 1 (Sodilac)	68	284	2,4	1,6	5,1	3,4	11,3	7,6
Modilac Riz 2 (Sodilac)	68	286	2,9	2	4,5	3,1	11,9	8,1
Modilac Riz AR 1 (Sodilac)	68	285	2,35	1,6	5	3,4	11,2	7,6
Modilac Riz AR 2 (Sodilac)	67	280	2,86	1,9	4,5	3	11,8	7,9
Modilac Riz Croissance (Sodilac)	68	285	2,47	1,7	4,5	3,1	12,3	8,4
Picot Riz 1 ^{er} âge (Lactalis)	66	277	2,4	1,6	4,8	3,2	11,8	7,8
Picot Riz 2 ^e âge (Lactalis)	66	277	2,4	1,6	4,8	3,2	11,8	7,8

Tableau 4

Compositions nutritionnelles des formules à base d'acides aminés libres (aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) adaptées au régime en cas d'allergie aux protéines de lait de vache (France, février 2017).

	Energie, pour 100 mL		Équivalent protéique (g)		Lipides (g)		Glucides (g)	
	kcal	kJ	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL	Pour 100 kcal	Pour 100 mL
AminA (Laboratoires Novalac SA)	72	301	2,6	1,9	4,5	3,2	11,8	8,5
Neocate (Nutricia Nutrition Clinique)	67	279	2,7	1,8	5,1	3,4	10,7	7,2
Neocate Advance, neutre et banane vanille (Nutricia Nutrition Clinique)	100	420	2,5	2,5	3,5	3,5	14,6	14,6
Neocate Active (Nutricia Nutrition Clinique)	100	418	2,8	2,8	4,8	4,8	11	11
Puramino (Mead Johnson Nutrition)	68	280	2,8	1,89	5,3	3,6	10,6	7,2

Un rattrapage de croissance similaire a été observé après 12 semaines d'alimentation avec un AAF (Nutramigen AA, Mead-Johnson Nutrition) chez 30 nourrissons ayant une APLV suspectée sur la base d'une perte de poids et d'un échec d'alimentation avec un eHF mais non prouvée par test de

provocation oral [14]. Une égale efficacité dans la normalisation des z-scores du poids a été observée après 12 mois d'alimentation par un AAF (Neocate, Nutricia) ou un eHF à base de protéines sériques (Hypolac, DMF srl) chez respectivement 21 et 19 nourrissons ayant une APLV prouvée [15].

Tableau 5

Lignes directrices pour le choix de la formule en première intention (adapté de [2]).

Présentation clinique	WAO, DRACMA (Fiocchi [2010])	ESPGHAN (Koletzko [2012])
Antécédents d'anaphylaxie	AAF	AAF
(Œsophagite allergique à éosinophiles)	AAF	AAF (ainsi que pour les autres troubles intestinaux à éosinophiles)
Entéropathie induite par les protéines de lait de vache	eHF	AAF (entéropathie sévère compliquée par un retard de croissance et une hypoprotéïnémie)
Syndrome d'entérocolite induite par les protéines	eHF	AAF
Syndrome d'Heiner (maladie pulmonaire chronique induite par le lait de vache)	AAF	Pas de recommandation
Retard de croissance	Pas de recommandation	AAF (plus particulièrement les patients se présentant avec une entérocolite compliquée par une hypoprotéïnémie et une anémie)
Nourrissons allaités, ne répondant pas au régime d'éviction maternel	Pas de recommandation	AAF
Allergies alimentaires multiples	Pas de recommandation	eHF/AAF
Eczéma/dermatite atopique sévère	Pas de recommandation	AAF (plus particulièrement les patients se présentant avec un retard de croissance compliqué par une hypoprotéïnémie et une anémie)
Urticaire aiguë ou angioœdème	eHF	eHF
Eczéma/Dermatite atopique	eHF	eHF
Symptômes allergiques immédiats gastro-intestinaux	eHF	eHF
Reflux gastro-œsophagien sévère	eHF	eHF
Gastro-entérite et proctocolite induites par le lait de vache	eHF	eHF
Irritabilité sévère (coliques)	eHF	eHF
Constipation/Diarrhée	eHF	eHF

WAO, DRACMA : World Allergy Organization, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy ; ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition ; eHF : extensively hydrolysed formulas ; AAF : amino acid based formulas.

Tableau 6

Essais cliniques évaluant la tolérance des hydrolysats de protéines, appréciée selon le pourcentage de patients ne présentant pas de réaction au cours des différents tests d'évaluation (adapté de [1]).

Auteur (année)	Produits testés	Type d'APLV	Age des sujets (mois)	Type d'étude	Type de test	Nombre de sujets testés	Nombre de sujets ne présentant pas de réactions (%)
Host (1988)	Nutramigen [®]	IgE-m	12–40	P, R, DA	TPO	5	5/5 (100,0)
Sampson (1991)	Nutramigen [®]	IgE-m	8–114	P, DA	TPO	25	25/25 (100,0)
Wahn (1992)	Nutramigen [®]	IgE-m	5–114	P, O, A	TPO	8	8/8 (100,0)
	Alfaré [®]	IgE-m	5–114	P, O, A	TPO	8	6/8 (75,0)
	Prégomine [®]	IgE-m	5–114	P, O, A	TPO	8	7/8 (87,5)
Halken (1993)	Nutramigen [®]	6 IgE-m, 10 non IgE-m	1–12	P, O	Suivi	16	16/16 (100,0)
Giampietro (2001)	Nutrilonpepti [®]	IgE-m	11–129	P, R, DA	TPO	31	30/31 (96,7)
Caffarelli (2002)	Nutramigen [®]	IgE-m	11–108	P, DA	TPO	16	15/16 (93,7)
	Hypolac [®]	IgE-m	11–108	P, DA	TPO	16	13/16 (81,2)
Terheggen-Lagro (2002)	Allernova [®]	IgE-m	1,5–14,8 ans	P, R, DA, CO	Suivi	30	30/30 (100,0)
	Nutramigen [®]	IgE-m	1,5–14,8 ans	P, R, DA, CO	Suivi	28	27/28 (96,4)

APLV : allergie aux protéines de lait de vache ; IgE-m : immunoglobulines E-médiée ; P : prospective ; O : ouverte ; R : randomisée ; A : aveugle ; DA : double insu ; CO : cross-over ; TPO : test de provocation oral.

9. RÔLE DU SOJA ET DES AUTRES INGRÉDIENTS DANS LES FORMULES DE SUBSTITUTION

Chez le nourrisson de moins de 6 mois non allaité, la formule infantile apportant la totalité de la ration alimentaire, les formules à base d'isolat de protéines de soja ne devraient pas être utilisées du fait de la présence de phytates pouvant affecter l'absorption des éléments nutritifs, et d'isoflavonoïdes, potentiels perturbateurs endocriniens. L'effet délétère de ces

composants n'étant toutefois pas réellement prouvé, ces formules peuvent être utilisées après l'âge de 6 mois, notamment si les eHF sont mal acceptés ou mal tolérés, s'ils sont trop chers, ou s'il y a de fortes préférences parentales (alimentation par exemple végétarienne). Compte tenu désormais de la qualité de la préparation industrielle du lactose, les formules sans protéines du LV mais contenant du lactose pourraient convenir à la majorité des enfants. Enfin, les probiotiques sont parfois cultivés sur du LV et donc susceptibles de contenir des protéines lactées.

10. DIVERSIFICATION ALIMENTAIRE SANS PROTÉINES DE LV

Outre le LV, les aliments interdits vont des farines lactées biscuitées, fromages et desserts à base de LV (fromage blanc, yaourt, petit suisse, entremets, flan, crème, glace), pâtisseries contenant du LV ou du beurre (pain de mie, brioches, pain au lait, pain au chocolat), aux aliments industriels contenant du lait ou du lactose dont la fabrication ne garantit pas l'absence de protéines de LV (jambon blanc, jambon reconstitué avec lactose, purée du commerce, potages industriels, chocolat au lait et blanc, caramel, margarines ou mayonnaise du commerce). Le Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire fournit une liste des aliments autorisés pour les enfants souffrant d'APLV (<http://www.cicbaa.com/>), de même que des recettes appropriées. Lors d'un régime à visée « diagnostique » est interdite l'utilisation :

- de lait ou de dérivés du lait de chèvre ou de brebis compte tenu d'une fréquente réactivité croisée ;
- de viande bovine, comme le bœuf et le veau ;
- des « laits » et « yaourts » de soja.

Une fois le diagnostic d'APLV posé, en cas de tests diagnostiques établissant la tolérance de l'enfant au lait de chèvre ou de brebis, ces produits et leurs dérivés peuvent faciliter considérablement le régime. Il faut faire attention aux fromages issus de ces laits qui peuvent être « coupés » avec du LV. De même, l'introduction des viandes bovines peut être envisagée, l'allergie croisée avec le LV ne dépassant pas 20 % des cas. Toutefois, l'absence d'IgE spécifiques de l'albumine bovine ne garantit pas la tolérance de la viande bovine. Enfin, les produits à base de soja peuvent être utilisés dès l'âge de 6 mois si l'absence d'allergie au soja est prouvée. Pour les familles, un régime sans protéines de LV nécessite de trouver des solutions de remplacement du LV et de ses dérivés. Il faut veiller à ne pas diminuer les apports lipidiques totaux et remplacer le beurre, la crème fraîche ou encore la margarine, qui peut contenir des matières grasses laitières, par diverses huiles végétales en favorisant notamment celles de colza ou de noix. Pour les plus grands, le laitage du matin peut être remplacé par divers jus d'avoine, d'amande, de noisette etc. Pour les enfants de moins de 3 ans, ces jus, improprement appelés « laits », n'ont pas la composition des formules recommandées de 0 à 6 mois, de 6 mois à 1 an et de 1 an à 3 ans (respectivement dites pour nourrissons, de suite et 3^e âge). En cas d'échec d'un régime d'éviction, il faut prêter attention aux produits de beauté et cosmétiques pour enfants, même lorsqu'ils ne sont pas ingérés, et aux médicaments avec lactose comme excipient, car même de qualité pharmaceutique, les traces de protéines de LV qu'il peut contenir peuvent faire réagir certains enfants très allergiques.

11. TEST DE PROVOCATION POUR LE DIAGNOSTIC

Suite au régime d'élimination initial, un test de provocation au LV doit être mené sous surveillance. Ce test devrait être conduit après une période de 2–4 semaines de régime [1,3]. Il

est indispensable dans certains pays, en double insu contre placebo, pour obtenir le remboursement des formules de substitution et pour prouver l'APLV dans le cadre d'un essai clinique. Il est très rarement fait en France, même en ouvert, pour de multiples raisons : les eHF de lait sont remboursés sans cette procédure, les parents dont l'enfant va bien sont peu désireux de re-tester le LV et les structures médicales actuelles sont incapables de mettre en œuvre en hôpital de jour le nombre considérable de tests.

12. HYPOALLERGÉNICITÉ DU LAIT CUIT

Le chauffage du LV provoque des changements dans la conformation de ses protéines pouvant conduire à une diminution de leur allergénicité. En outre, l'interaction entre les protéines du LV et d'autres composants de la matrice alimentaire, tels que les glucides et les graisses au cours du chauffage, peut encore en réduire l'allergénicité. L'observation clinique d'une cohorte de 100 enfants a montré que près de 75 % d'entre eux, atteints d'APLV IgE-médiée, pouvaient tolérer le lait contenu dans les aliments cuits. En outre, l'inclusion de ces aliments dans le régime alimentaire pourrait accélérer le développement de la tolérance aux protéines du LV, en comparaison à un régime d'exclusion complète du lait. Cet effet n'a pas été scientifiquement étudié chez les enfants avec APLV non IgE-médiée, mais l'expérience montre que plus le lait est chauffé plus son allergénicité diminue et que les aliments contenant du lait cuit sont un moyen efficace de réintroduire les protéines du LV chez l'enfant dont l'APLV dure.

13. TEST DE PROVOCATION POUR L'ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE AUX PROTÉINES DU LV

Ce test est généralement mis en œuvre quand l'enfant grandit et que la maladie est en train de guérir, à partir de l'âge de 9–12 mois ou après 6 mois d'élimination des protéines du LV [2]. Dans la pratique, le médecin doit prendre en compte les caractéristiques cliniques de l'enfant, ce test pouvant être envisagé dès 3 mois après instauration du régime d'éviction en cas d'APLV non IgE-médiée et non sévère, et au moins après 12 mois de régime d'éviction en cas de présence d'IgE spécifiques de LV ou de réaction sévère ; en cas de syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) de LV, la réintroduction se fait en général 12 à 18 mois après la dernière réaction au LV [1–3]. En cas d'APLV IgE-médiée, ce test est généralement mené à l'hôpital, soit avec du lait cru, soit avec du lait cuit lorsque les IgE restent élevées et que la papule du test cutané est supérieure à 7 mm, zone de quasi-certitude de réactivité persistante au lait cru. Dans l'estimation du risque de succès ou d'échec, le patch-test montre une bonne valeur prédictive. La réintroduction se fait en général à domicile, sauf en cas de SEIPA au LV pour lequel le test se fait à l'hôpital avec des quantités réduites de LV et sous surveillance d'au moins 4 heures pour détecter la réaction clinique, toujours de survenue tardive.

Spécialité	Equivalent en lait de vache	Fermentation / Cuisson
30 g de comté ou emmenthal	253 ml	Fermentation / 55°C
30 g de camembert (1/8)	200 ml	Fermentation / 28 - 30°C
un mini Babybel (30 g)	187 ml	Fermentation / non connu
pizza bolognaise Buitoni (1/3 de pizza)	168 ml	180°C
un yaourt nature	152 ml	40°C - 45°C.
une Danette vanille	134 ml	Température ambiante
deux boules de glace (hors sorbet)	125 ml	Température ambiante
un Gervais aux fruits (50 g)	100 ml	37° - 40°C
un Flanby	93 ml	100°C
un mini-Yop	87 ml	40° - 45°C
un Actimel nature aromatisé	84 ml	40° - 45°C
un Petit Filou tub's (40 g)	61 ml	40° - 45°C
un Kiri	56 ml	30°C
une part de gâteau au yaourt	24 ml	180°C
un muffin	19,2 ml	180°C
un apéritif Vache Qui Rit	19 ml	30° - 180°C
une part de gâteau aux pommes	16,6 ml	160°C
un pancake aux œufs frais Carrefour	7,7 ml	120°-150°C
un pain au lait Pasquier	3,5 ml	180°C
une barquette de Lu chocolat	3,27 ml	180°C
un Prince tout chocolat	2,94 ml	180°C
un Véritable Petit Beurre Lu	1,31 ml	140-160°C
un Prince goût chocolat	1,02 ml	180°C

Cette liste d'équivalences en quantités de protéines du lait de vache doit être modulée en fonction de la température de cuisson : à dose identique de protéines du lait de vache, la tolérance de celles-ci sera a priori meilleure si elles sont sous forme plus cuites. L'amélioration de cette tolérance par la fermentation est possible, mais n'a jamais fait l'objet d'étude scientifique.

Fig. 1. Échelle d'introduction des protéines de lait de vache, selon le contenu en protéines et le degré de cuisson de diverses spécialités industrielles.

14. RÉINTRODUCTION À DOMICILE DU LAIT, CUIT OU CRU

Que le premier test de réintroduction du LV soit fait à l'hôpital ou à la maison, l'étape importante à comprendre par la famille est le processus de réintroduction progressive du LV à domicile. Au Royaume-Uni existe « l'échelle de lait », qui repose sur la quantité, mais aussi sur la cuisson des protéines de LV dans l'aliment à réintroduire (Fig. 1). Cette échelle de lait varie selon les circonstances cliniques. Pour un nourrisson pour lequel la réintroduction d'un biberon de LV s'est bien passée, la réintroduction à domicile se fait avec des quantités progressivement croissantes de LV ajoutées au biberon de formule de substitution. Si l'enfant présente une APLV non IgE-médiée, la réintroduction se fait avec des formes cuites de lait, progressivement étendues à des formes moins cuites. Dans ce processus, il est aussi possible d'utiliser des formes fermentées, également cuites (fromage à pâte cuite), puis non cuites (yaourt, petit suisse) avant d'évoluer vers le lait cru. La Fig. 1 montre les équivalences de concentrations de protéines du LV dans diverses spécialités industrielles, permettant de graver les barreaux de cette échelle de lait. Au bas de l'échelle, il est possible de commencer avec des quantités très faibles de protéines du LV, comme par exemple une miette, 1/4 ou 1/8 d'un biscuit contenant du lait cuit. Si la nourriture d'une étape donnée de l'échelle est tolérée, il faut passer à l'étape suivante, faite de lait moins cuit ou en plus grande quantité. Il faut faire attention au degré de cuisson : si un enfant a déjà toléré des *muffins*, il pourrait ne pas tolérer les *pancakes*, plutôt moins cuits et de façon plus irrégulière. La durée de chaque étape est

adaptée à la réactivité clinique de l'enfant. Si le lait est toléré jusqu'à un certain seuil, avec une certaine qualité de chauffage, et que les symptômes réapparaissent au-delà, il faut rester à l'étape où la tolérance clinique était bonne. Sinon, il faut à nouveau augmenter le degré de chauffage et réduire la quantité de protéines jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Un nouvel essai avec de plus grandes quantités de lait ou du lait moins cuit peut être à nouveau entrepris dans les 4–6 mois suivants.

15. CONCLUSION

L'APLV est une pathologie fréquente, souvent syndromique, qui doit être reconnue tôt, pour qu'une prise en charge adaptée évite à l'enfant de présenter tout déficit pondéral ou statural au cours de cette période qu'est la petite enfance, cruciale pour le restant de la vie. L'initiation d'un régime d'élimination doit être envisagée devant des symptômes dont la description est désormais largement acceptée. Ultérieurement, la normalisation du régime le plus précocement possible est la règle, en tenant compte d'une forte variabilité individuelle de la maladie et en faisant appel si nécessaire aux petites doses et aux formes cuites de lait.

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

C.D. Conseil scientifique : Danone, Nestlé, Pfizer, Sodilac, United Pharmaceuticals ; conférences : United Pharmaceuticals, Wyeth Nutrition ; études cliniques : United Pharmaceuticals.
P.S. déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, et al. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Arch Pediatr* 2011;18:79–94.
- [2] Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23.
- [3] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221–9.
- [4] Dupont C, Hol J, Nieuwenhuis EE, et al. An extensively hydrolysed casein-based formula for infants with cows' milk protein allergy: tolerance/hypoallergenicity and growth catch-up. *Br J Nutr* 2015;113:1102–12.
- [5] Vandenplas Y, De Greef E, Xinias I, et al. Safety of a thickened extensive casein hydrolysate formula. *Nutrition* 2016;32:206–12.
- [6] Dupont C, Bradatan E, Soulaïnes P, et al. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr* 2016;16:96.
- [7] Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, et al. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 2014;173:1209–16.
- [8] Berni Canani R, 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.
- [9] Nowak-Węgrzyn A, Czerkies LA, Collins B, et al. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:264–72.
- [10] Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res* 2014;75:343–51.
- [11] Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, et al. Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:456–63.
- [12] Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr* 2013;102:990–8.
- [13] Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:316–22.
- [14] Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:531–3.
- [15] Canani RB, Nocerino R, Frediani T, et al. Amino acid-based formula in cow's milk allergy: long-term effects on body growth and protein metabolism. A randomized trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:632–8.