

Les présentations cliniques atypiques des allergies aux protéines du lait de vache du nourrisson : à propos de quatre observations

C. Thumerelle¹, C. Santos¹, A. Chartier¹, L. Michaud², D. Guimber²,
A. Deschildre^{1*}

¹Unité de pneumologie pédiatrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France ; ²unité de gastroentérologie pédiatrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

(Reçu le 1^{er} janvier 2000 ; accepté le 1^{er} janvier 2001)

Résumé

Les réactions cliniques indésirables induites par les protéines du lait de vache ont une présentation polymorphe, rendant compte de mécanismes immunologiques divers. L'expression clinique est souvent précoce avec une prépondérance des manifestations digestives. En dehors des tableaux classiques de diarrhée ou de vomissements, d'autres présentations plus atypiques ont été rapportées. Nous rapportons et discutons quatre observations atypiques d'allergie aux protéines du lait de vache : un tableau de constipation opiniâtre, associée à un reflux gastro-œsophagien, une subocclusion intestinale chronique, une malabsorption grave avec allergie aux hydrolysats et enfin une gastroentéropathie à éosinophiles. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie / constipation / gastroentéropathie / éosinophilique / hydrolysats / protéines du lait de vache

Summary – Atypical clinical manifestations of cow's milk allergy: report of four cases.

Reactions to cow's milk vary, corresponding to different immunological mechanisms. Clinical features are usually digestive and occur early in life. Apart from classical manifestations (diarrhea, cycling vomiting) and atypical presentations are described. We report and discuss four observations of atypical cow's milk allergy: constipation with gastroesophageal reflux, intestinal subocclusion, severe indigestion and eosinophilic gastroenteritis. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergy / constipation / eosinophilic gastroenteritis / hydrolyzed formula / cow's milk

Les réactions cliniques indésirables induites par les protéines du lait de vache ont une présentation polymorphe : manifestations extradigestives (eczéma, urticaire, choc anaphylactique et asthme) ou plus fréquemment digestives. Cette diversité rend compte de l'implication de différents mécanismes immunologi-

ques : hypersensibilité immédiate dépendante des IgE dans le cadre de l'allergie vraie, hypersensibilité semi-retardée ou retardée dans le cadre des intolérances aux protéines du lait de vache [1, 2]. Toutefois, le terme d'allergie aux protéines du lait de vache est souvent, comme nous l'avons fait, utilisé au sens large, recouvrant l'ensemble des manifestations quel que soit le mécanisme [1]. On estime que les allergies vraies sont aussi fréquentes que les intolérances

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : adeschildre@chru-lille.fr (A. Deschildre).

et sont responsables de 12,6 % des allergies alimentaires de l'enfant, au quatrième rang par ordre de fréquence [2].

Les principaux tableaux cliniques digestifs sont soit un tableau aigu avec vomissements, parfois accompagnés d'un pic fébrile, de selles en jet, voire d'un état de choc dans les heures suivant la prise du biberon, soit un tableau plus insidieux de syndrome de malabsorption constitué en quelques semaines [1]. D'autres manifestations moins typiques ont été décrites, telles que celles que nous rapportons à partir de quatre observations posant des problèmes diagnostiques ou de prise en charge thérapeutique.

OBSERVATIONS

Cas 1

Pierre, 11 mois, était vu en consultation pour une constipation opiniâtre évoluant depuis la naissance, un reflux gastro-œsophagien et un asthme. La croissance staturopondérale était normale. Parmi les antécédents familiaux, on notait un asthme allergique chez la mère et une sœur. Le test de la sueur était négatif. La pHmétrie sous traitement antireflux montrait un reflux gastro-œsophagien acide pathologique (index de reflux de 33 %). L'endoscopie digestive mettait en évidence une œsophagite ulcérée. Les tests cutanés allergologiques (prick-tests) étaient négatifs pour les principaux pneumallergènes et trophallergènes, notamment pour le lait de vache, sous réserve d'un témoin positif (phosphate de codéine) à 2 mm (extraits du Laboratoire des Stallergènes ; lait testé sous forme native). Les IgE sériques totales étaient augmentées à 1 147 KUI/L. Les IgE spécifiques (Rast, Cap System®, Pharmacia) des protéines du lait de vache étaient positives, de classe 3 pour la caséine (5,7 KUI/L) et l'alpha-lactalbumine (14,7 KUI/L).

Le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache était évoqué, et un régime d'exclusion des protéines du lait de vache était instauré, associé à un traitement antireflux (prokinétique et anti-sécrétoire), un laxatif et une corticothérapie inhalée. L'évolution était marquée par la résolution de la constipation permettant l'arrêt du traitement laxatif, et une diminution des manifestations respiratoires. Le traitement antireflux était arrêté à l'âge de la marche (15 mois), sans récurrence des symptômes digestifs ; la pHmétrie de contrôle était négative. Le lait de vache était réintroduit à l'âge de deux ans sans incident, permettant

de reprendre un régime alimentaire normal. L'enfant âgé de trois ans garde un asthme associé à des poussées d'eczéma.

Cas 2

Manon, trois ans, consultait pour une stagnation staturopondérale depuis l'âge de 20 mois. Ses antécédents étaient une maladie de Hirschprung, suspectée dès la naissance et confirmée par une absence de cellules ganglioneuronales à la biopsie rectale, opérée à l'âge de un mois. Une myotomie postérieure était secondairement réalisée à l'âge de un an pour une constipation opiniâtre. L'interrogatoire révélait des épisodes de ballonnements abdominaux douloureux quasi-quotidiens, de troubles du transit à type de constipation et de subocclusion. Les épisodes semblaient favorisés par la prise de lait. La radiographie de l'abdomen sans préparation montrait à plusieurs reprises une stase stercorale terminale associée à une distension aérique colique. Le test de la sueur était négatif. Les tests cutanés vis-à-vis du lait de vache, de l'œuf et de l'arachide étaient négatifs. Les Rast étaient positifs, de classe 3 pour l'alpha-lactalbumine (15,2 KUI/L). Le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache était évoqué.

Le régime d'éviction du lait de vache permettait une nette amélioration des manifestations digestives et une reprise staturopondérale. À plusieurs reprises, la consommation accidentelle de laitages (fromages, yaourts) a été responsable, 48 heures plus tard, de ballonnement abdominal, de constipation, puis de diarrhée.

Cas 3

Clémence était adressée pour un bilan de malabsorption. Les antécédents familiaux étaient un œdème de Quincke et une conjonctivite allergique chez la mère. Pendant les deux premières semaines de vie, Clémence bénéficiait d'un allaitement mixte (lait maternel et lait hypoallergénique). À un mois de vie, apparaissaient des régurgitations, une diarrhée et une stagnation de la courbe staturopondérale, conduisant à une première hospitalisation. Les premières investigations montraient un test de la sueur négatif, un taux d'IgE total normal et des Rast pour les protéines du lait de vache négatifs. Cependant, l'alimentation était modifiée et un hydrolysât de protéines du lait de vache était proposé en complément de l'allai

tement maternel, permettant une normalisation du transit. Quinze jours plus tard, la diarrhée réapparaissait avec installation d'un tableau de déshydratation. L'endoscopie œso-gastroduodénale était normale ; les biopsies duodénales montraient un remaniement inflammatoire non spécifique de la muqueuse. À l'âge de trois mois, alors que Clémence avait un allaitement maternel exclusif, la diarrhée persistait. L'alimentation était modifiée pour un substitut de lait à base d'acides aminés de synthèse (Neocate®). La reprise pondérale était modérée mais régulière, avec disparition de la diarrhée.

À 14 mois, une épreuve de réintroduction du lait de vache était effectuée en hospitalisation de jour. Spontanément, Clémence refusait le lait de vache et recevait une cuillère à café de yaourt. Quinze minutes plus tard, apparaissaient des vomissements et une selle aqueuse. Le test de réintroduction était arrêté. Deux heures plus tard, les selles liquides étaient abondantes, et malgré la perfusion s'installait un tableau de choc hypovolémique, répondant à un traitement symptomatique. La survenue de manifestations aiguës au cours du test de réintroduction confirme définitivement l'allergie aux protéines du lait de vache. Le régime à base de Néocate® et d'exclusion des protéines du lait de vache était poursuivi.

Cas 4

Cécile, âgée de 14 mois, était vue en consultation pour diarrhée persistante depuis deux mois et cassure de la courbe staturopondérale. Ses antécédents étaient un asthme, un eczéma et une allergie aux protéines du lait de vache chez sa sœur aînée. Sur le plan personnel, Cécile avait présenté un eczéma diffus à l'âge de un mois, 15 jours après le sevrage de l'allaitement maternel, amélioré par un régime à base de lait de soja. À l'examen, il existait un météorisme abdominal, quelques lésions d'eczéma. Le test de la sueur était négatif. La numération-formule sanguine révélait une hyperéosinophilie à $5\,500/\text{mm}^3$. Les tests cutanés étaient négatifs pour le lait, l'arachide, le poisson, le blé, et positifs pour l'œuf (6 mm pour un témoin positif à 8 mm). Les IgE totales étaient à 356 KUI/L, les Rast étaient positifs de classe 3 pour le blanc d'œuf (5,2 KUI/L), la bêta-lactoglobuline (9 KUI/L) et de classe 2 pour le jaune d'œuf (3,36 KUI/L), l'arachide (1,11 KUI/L), le soja (1,24 KUI/L), le blé (9 KUI/L) et la caséine (2,84 KUI/L). Les anticorps antigliadines étaient

positifs, les anticorps anti-endomysium négatifs. L'examen parasitologique des selles étaient également négatif. Une semaine plus tard, Cécile était hospitalisée en urgence pour un syndrome occlusif. La radiographie de l'abdomen sans préparation montrait des niveaux hydroaériques du grêle. L'échographie abdominale et un transit du grêle permettaient d'éliminer un obstacle organique (volvulus, invagination intestinale aiguë).

Un traitement symptomatique permettait une rapide amélioration. Une fibroscopie œso-gastroduodénale était macroscopiquement normale. Les biopsies objectivaient une gastroduodénite à éosinophiles, sans atrophie villositaire intestinale. L'enquête diététique révélait une consommation de protéines du lait de vache cachées, sous forme de gâteau et de beurre. Un régime d'éviction strict de l'œuf, de l'arachide et la prescription d'un hydrolysate de protéines du lait de vache permettait une rapide amélioration des manifestations digestives.

Quinze jours plus tard, Cécile était de nouveau hospitalisée pour diarrhée, météorisme abdominal et stagnation pondérale, sans erreur diététique trouvée à l'interrogatoire. Les investigations biologiques montraient une hyperéosinophilie à $8\,700/\text{mm}^3$ avec des IgE totales à 180 KUI/L. Les tests cutanés vis-à-vis de l'hydrolysate de protéines du lait de vache étaient négatifs. L'utilisation de Néocate® en remplacement de l'hydrolysate entraînait une normalisation du transit, une reprise staturopondérale et une disparition de l'hyperéosinophilie avec un recul d'un an.

DISCUSSION

Nous rapportons quatre observations pour lesquelles le diagnostic de forme atypique d'allergie aux protéines du lait de vache a été retenu : un tableau de constipation opiniâtre, associée à un reflux gastro-œsophagien, une subocclusion intestinale chronique, une malabsorption grave avec allergie aux hydrolysats et une gastroentéropathie éosinophilique.

Le lait de vache contient plus de 30 protéines et trois à quatre fois plus de protéines que le lait de femme. Les caséines représentent 80 % de ces protéines et le lactosérum, dont la bêta-lactoglobuline, 20 %. Toutes les protéines du lait de vache sont potentiellement allergisantes, mais la plupart des sensibilisations observées se font vis-à-vis de la caséine et de la bêta-lactoglobuline [1, 2]. Une sensibilisation in utero, par passage de petites doses de protéines

dans le lait maternel ou un premier biberon donné à la maternité avant l'allaitement favoriseraient la sensibilisation aux protéines du lait de vache [2]. Les manifestations cliniques de l'allergie aux protéines du lait de vache sont précoces (82 % des patients ont des symptômes avant l'âge de quatre mois) [3].

Le diagnostic, facile en cas de réaction aiguë générale, cutanée ou digestive, peut poser problème dans les formes chroniques. Le bilan allergologique comporte des tests cutanés (prick-tests), un dosage d'IgE spécifiques, éventuellement un test de provocation labial ou oral. Ce bilan est fréquemment positif dans les formes IgE dépendantes. Pour améliorer la sensibilité des tests cutanés, il est important d'utiliser la formule lactée consommée par l'enfant. Chez le nourrisson, comme dans les deux premières observations, on peut constater une hyporéactivité cutanée gênant l'interprétation. Les dosages d'IgE spécifiques (CapRast®) sont réalisés pour les différentes protéines du lait de vache par méthode fluorimétrique avec des réactifs des Laboratoires Pharmacia. Les tests de provocation orale ou de réintroduction, pour lesquels il existe plusieurs protocoles, peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic de manifestations liées aux protéines du lait de vache, quel que soit le mécanisme, ou pour étudier la tolérance après un régime d'éviction [2].

Récemment, certains auteurs ont impliqué l'allergie aux protéines du lait de vache dans la constipation opiniâtre du nourrisson [4]. Dans l'étude de Iacono et al, réunissant 65 nourrissons constipés ne répondant pas à un traitement symptomatique, une éviction du lait de vache remplacé par du lait de soja permettait de régulariser le transit chez 44 d'entre eux. L'implication du lait de vache était ensuite confirmée par une réintroduction en double insu. De plus, les nourrissons répondeurs avaient de façon significative, plus fréquemment des fissures anales, des signes d'inflammation sur la biopsie de la muqueuse rectale, une positivité des Rast vis-à-vis des protéines du lait de vache. Parmi les observations que nous rapportons, deux patients avaient une constipation chronique. Dans la première observation, l'enfant présentait d'autres manifestations d'atopie (asthme et eczéma). La gravité des symptômes dans la deuxième observation (épisodes récurrents de subocclusion intestinale) pouvait être en partie liée aux antécédents de maladie de Hirschprung, mais des épisodes de subocclusions sur allergie aux

protéines du lait de vache chez des enfants sains de toute autre affection digestive ont été rapportées [5]. Dans les deux cas, les Rast vis-à-vis des protéines du lait de vache étaient positifs et le régime d'éviction permettait une normalisation du transit. La réapparition des manifestations lors des réintroductions itératives accidentelles dans la deuxième observation est en faveur de l'implication de l'allergie aux protéines du lait de vache dans les épisodes de subocclusion.

Le premier patient avait également un reflux gastro-œsophagien résistant à un traitement médical bien conduit. Il pouvait être favorisé à la fois par la constipation et l'asthme non équilibré, mais pouvait aussi correspondre à un symptôme de l'allergie aux protéines du lait de vache. Les vomissements répétés de l'allergie aux protéines du lait de vache sont un diagnostic différentiel difficile du reflux gastro-œsophagien [6]. L'éviction du lait de vache permettait une disparition du reflux gastro-œsophagien dans notre observation.

Dans la troisième observation, la présentation initiale est plus classique, avec une diarrhée et un tableau progressif de malnutrition. La persistance des manifestations sous allaitement maternel pourrait correspondre à un passage dans le lait des protéines du lait de vache ingérées par la mère. Le recours aux hydrolysats de protéines du lait de vache n'a pas apporté d'amélioration clinique. Les hydrolysats sont des substituts de lait ayant subi une hydrolyse extensive des protéines. L'allergie aux hydrolysats est décrite depuis une dizaine d'années, avec des réactions d'hypersensibilité immédiate et des manifestations plus chroniques comme pour l'allergie aux protéines du lait de vache [7] ; 1 à 10 % des enfants souffrant d'allergie aux protéines du lait de vache ont aussi une allergie aux hydrolysats [2]. Pour ces patients, on peut proposer des tests cutanés aux hydrolysats. Le recours à des formules à base d'acides aminés de synthèse (Néocate®) permet une éviction complète des protéines du lait de vache et de leurs dérivés peptidiques, et constitue donc un test clinique, si les manifestations disparaissent, comme dans nos observations 3 et 4. Lors de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache chez notre troisième patiente, l'allergie s'est manifestée sur un mode aigu ; il s'agit d'une évolution possible des formes chroniques d'allergie aux protéines du

lait de vache justifiant que toutes les épreuves de réintroduction se fassent sous contrôle médical strict [2].

La gastroentéropathie éosinophilique réalise une entité particulière de l'allergie aux protéines du lait de vache. Elle est caractérisée par une infiltration plus ou moins diffuse de la paroi digestive par des polynucléaires éosinophiles [1]. Le diagnostic est fait par biopsie de la muqueuse gastro-intestinale. Parmi les diagnostics étiologiques, il faut discuter une parasitose digestive ou, exceptionnellement à cet âge de la vie, des affections comme l'histiocytose langerhansienne ou la maladie de Churg et Strauss [8]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés. Chez l'enfant, la gastroentéropathie éosinophilique est fréquemment associée à une allergie alimentaire et correspondrait alors, sur le plan immunologique, à une hypersensibilité du tractus digestif dépendante des IgE [8]. La guérison sous régime d'éviction permet de poser le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache, comme dans l'observation 4. Ce régime est habituellement suffisant pour les gastroentéropathies éosinophiliques allergiques ; le recours à un traitement anti-inflammatoire est exceptionnellement nécessaire. L'évolution à long terme est la même que pour les autres formes d'allergie aux protéines du lait de vache [1, 8].

L'allergie aux protéines du lait de vache est une affection fréquente du nourrisson et ses présentations cliniques sont variées. Les réactions cutanées ou générales d'hypersensibilité immédiate sont de diagnostic facile, tandis que les formes chroniques dont le tableau est principalement digestif posent plus de problèmes. De plus en plus de manifestations sont actuellement rattachées à l'allergie aux protéines du

lait de vache, telles que la constipation opiniâtre, le reflux gastro-œsophagien résistant au traitement médical. Des formes graves, plus rares, existent également telles que la gastroentéropathie éosinophilique ou des tableaux de malabsorption graves, voire des entéocolites, posant des problèmes de diagnostic différentiel. Souvent, plus que les tests cutanés ou biologiques d'allergie, le régime d'éviction permet d'affirmer le diagnostic. Il ne faut pas alors méconnaître les allergies croisées avec les hydrolysats de protéine du lait de vache. L'allergie aux protéines du lait de vache guérit le plus souvent avant l'âge de trois ans. Les formes à manifestations aiguës ont plus de risque de développer d'autres sensibilisations et d'autres manifestations d'allergie [2]. Le taux d'IgE sériques spécifiques bas sous régime d'éviction serait un facteur de bon pronostic [2].

RÉFÉRENCES

- 1 Navarro J, Schmitz J. Allergies alimentaires. In : Navarro J, Schmitz J, Eds. Gastro-entérologie pédiatrique. 2^e édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2000. p. 255-72.
- 2 Rancé F, Bidat E. Allergie aux protéines du lait de vache. In : Rancé F, Bidat E, Eds. Allergie alimentaire chez l'enfant. 2^e édition. Paris : Médecine et Hygiène ; 2000. p. 85-96.
- 3 Clein NW. Cow's milk allergy in infants. *Pediatr Clin North Am* 1954 ; 4 : 954-62.
- 4 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1100-4.
- 5 Freier S. Pediatric gastrointestinal allergy. *Clin Allergy* 1973 ; 3 : 597-618.
- 6 Staiano A, Troncone R, Simeone D, Mayer M, Finelli E, Cella A, et al. Differentiation of cow's milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 439-42.
- 7 Ammar F, de Boissieu D, Dupont C. Allergie aux hydrolysats de protéines. À propos de 30 cas. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 837-43.
- 8 Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 : s28-s35.