

JPIAI 2002

Lait et atopie

Milk and atopy

C. Dupont *, D. de Boissieu

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau 75014 Paris, France

Résumé

L'allergie aux protéines de lait de vache est une affection fréquente chez le nourrisson et chez l'enfant. Ses manifestations sont protéiformes, ce qui en rend le diagnostic parfois difficile. Celui-ci est fondé sur les manœuvres diététiques d'élimination et réintroduction des protéines de lait de vache. Le diagnostic peut être aidé par l'utilisation de tests biologiques, comme le dosage d'IgE spécifiques ou la réactivité cutanée, de type prick-test ou patch-test. Le régime d'éviction des protéines du lait de vache repose sur l'utilisation d'hydrolysats de protéines. L'allergie aux hydrolysats de protéines, possible, nécessite le recours à une formule à base d'acides aminés. L'évolution de l'allergie aux protéines du lait de vache est plus longue qu'il n'était habituel de le penser. La durée de la maladie semble augmenter en cas de polysensibilisation alimentaire. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Cow's milk allergy occurs frequently in infants and children. Its clinical manifestations are heterogeneous, making diagnosis sometimes difficult. The diagnosis is based on elimination-reintroduction of cow's milk proteins. Measurement of specific IgE and skin prick and patch tests may contribute to the diagnosis. Substitution of an extensively hydrolysed protein formula for cow's milk represents the mainstay of treatment. In case of allergy to such a formula, an amino acid-based formula should be used. The course of cow's milk allergy is more prolonged than previously thought and seems even more protracted in children with multiple food allergies. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Allergie au lait de vache; Allergie alimentaire

Keywords: Allergy; Food allergy; Cow's milk allergy

1. Fréquence de l'allergie aux protéines de lait de vache

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), de prévalence stable à 2,5 % selon des statistiques danoises rigoureuses [1,2] est probablement plus fréquente si elle prend en compte les manifestations de reconnaissance récente, comme le reflux chronique [3] ou la constipation [4]

non prises en compte dans les statistiques habituelles de cette affection. L'APLV est aussi susceptible de se déclarer chez 2,1 % des enfants allaités, qu'il s'agisse d'une allergie aux molécules lactées bovines transmises par le lait de la mère ou d'une adjonction précoce de lait, qui augmente de 1,5 le risque relatif d'APLV ultérieure [5]. Les enfants d'ascendance atopique ont un risque plus élevé d'APLV, évalué à 2,3 chez les enfants issus de deux parents atopiques ou d'un parent atopique avec un premier enfant atopique [5]. Ce groupe à risque pourrait représenter 15 % des enfants, compte tenu d'un taux d'atopie de 25 % dans la population et d'un risque d'atopie de 40 % dans la descen-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.dupont@svp.ap-hop-paris.fr (C. Dupont).

dance [6]. Toutefois, comme le souligne Moneret-Vautrin [6], la European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) et la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (EPSGHAN), si les enfants sont considérés comme à risque avec un seul parent atopique, 25 % des enfants à naître sont concernés [7,8].

2. Manifestations cliniques de l'allergie au lait de vache

La complexité de l'allergie alimentaire est illustrée par la multiplicité des réponses possibles au même aliment. Certains induisent une réaction immédiate et généralisée pour une quantité infime de l'aliment et d'autres génèreront une manifestation retardée atteignant le tube digestif, la peau ou l'appareil respiratoire [9].

2.1. Manifestations générales ou anaphylactiques

Les manifestations anaphylactiques surviennent, en général, dans l'heure, voire les minutes suivant l'ingestion de l'aliment incriminé. Classiquement, plus la réaction est précoce, plus elle est sévère. Le classement suivant peut être retenu :

- réaction locale : syndrome oral, caractérisé par un prurit intrabuccal ou digestif, généralement un vomissement immédiat ;
- réaction généralisée modérée, de type urticaire, prurit, œdème de Quincke ;
- réaction généralisée sévère, comme l'apparition de difficultés respiratoires, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance.

2.2. Manifestations digestives

Les manifestations digestives de l'allergie sont connues depuis longtemps dans sa forme classique d'entéropathie avec diarrhée, malabsorption et cassure de la courbe de poids. Cependant les manifestations digestives peuvent être beaucoup plus insidieuses et de nombreuses formes cliniques ont été rapportées ces dernières années [4,10,11].

Ces manifestations cliniques (Tableau 1) peuvent être diversement associées et schématiquement 3 types de réactions sont reconnus [12] :

- les réactions d'hypersensibilité immédiates responsables de nausées, douleurs abdominales et vomissement, 1 à 2 h après l'ingestion de l'aliment, suivies ou non d'une débâcle diarrhéique -2 à 6 h après le repas. Ces réactions sont médiées par les IgE ;
- les réactions non IgE-médiées, dites à médiation cellulaire, correspondent à la classique entéropathie respon-

Tableau 1

Manifestations digestives de l'allergie alimentaire chez le nourrisson

Nausées
Vomissements
Reflux gastro-œsophagien
Œsophagite
Hématémèse
Anorexie, refus d'alimentation
Douleurs abdominales, coliques du nourrisson
Ballonnements, gaz
Diarrhée
Constipation
Rectorragies
Cassure de la courbe de poids

sable de diarrhée, vomissement, ballonnement abdominal, perte de poids, avec atrophie villositaire totale ou partielle sur les biopsies du grêle ;

- les réactions à éosinophiles, IgE- et non IgE-médiées, pouvant être responsables d'œsophagite, de gastrite ou de gastroentérocolite à éosinophiles. Cliniquement les enfants présentent des douleurs abdominales, des difficultés d'alimentation et d'autres symptômes diversement associés en fonction du niveau du tube digestif atteint. Lors d'une œsophagite, il s'agit essentiellement d'un reflux gastro-œsophagien rebelle aux traitements usuels, en cas d'atteinte gastrique de nausées, vomissements et en cas d'atteinte intestinale de diarrhée. Dans tous les cas la muqueuse digestive est infiltrée d'éosinophiles. Récemment Iacono et al. [4] ont montré la présence d'éosinophiles dans la muqueuse rectale d'enfants ayant comme seule manifestation d'APLV une constipation sévère, cédant avec un régime d'exclusion. Les tests cutanés ou les IgE spécifiques sont positifs dans à peine 25 % des cas [4]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études [13].

Quelle que soit la classification sémiologique des manifestations digestives de l'allergie alimentaire, celles-ci représentent un domaine en expansion. Il est par exemple désormais acquis que l'association du reflux gastro-œsophagien et de l'allergie aux protéines de lait de vache n'est pas fortuite [3,14]. Iacono et al. l'ont démontrée chez 42 % des enfants d'une population de 204 enfants ayant un reflux prouvé par pH-métrie œsophagienne.

2.3. Manifestations cutanées

Si l'on excepte l'urticaire traduisant une manifestation d'anaphylaxie, l'eczéma domine les réactions cutanées de l'allergie alimentaire, même si son rôle exact reste discuté. L'APLV pourrait atteindre 50 à 70 % des enfants ayant une dermatite atopique [15,16]. Plus la dermatite atopique débute tôt et plus les lésions cutanées sont sévères, plus l'allergie alimentaire joue un rôle dans l'aggravation, voire l'apparition des lésions. Il s'agit souvent d'une polyallergie

alimentaire, avec notamment APLV et allergie à l'œuf, blé et/ou arachide. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, l'allergie alimentaire est rarement retrouvée [15,17].

2.4. Manifestations respiratoires

Rhinite, toux chronique et asthme peuvent également représenter la manifestation d'une allergie alimentaire bien que ces symptômes soient essentiellement liés aux pneumallergènes. L'allergie alimentaire doit être évoquée lorsque les manifestations sont déclenchées par le repas, en l'absence de sensibilisation aux pneumallergènes ou lors d'une dermatite atopique associée [18]. La place éventuelle du lait dans ce type de réaction est inconnue.

2.5. Manifestations selon l'allergène

Si tout aliment peut induire tout type de manifestation clinique, il semble toutefois exister une typologie propre à chaque aliment.

Le lait de vache est responsable de manifestations essentiellement digestives de type entéropathie ou manifestations à éosinophiles avec reflux, coliques, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation. Récemment des anomalies de la motricité intestinale responsables de reflux et constipation ont été décrites [13]. L'évolution se fait vers une résolution assez rapide entre 1 et 3 ans dans la majorité des cas.

Les céréales, blé et riz, peuvent être responsables, comme le lait, d'une entéropathie avec diarrhée, cassure de la courbe de poids ou de lésions de dermatite atopique avec réaction de type retardée, de diagnostic parfois difficile.

L'œuf est plus volontiers associé à des manifestations IgE-dépendantes. Une allergie à l'œuf est très fréquente lors de dermatite atopique. La tolérance à l'œuf n'est acquise en moyenne qu'à l'âge de 6 ans. L'allergie à l'œuf semble prédictive d'un risque d'asthme accru, 50 % des enfants ayant une allergie à l'œuf développant une allergie aux acariens et un asthme à l'âge de 6 ans. Les crustacés, surtout la crevette chez l'enfant, sont responsables d'accidents anaphylactiques et sont d'évolution durable.

L'arachide, comme la noisette, vont donner le plus souvent des manifestations d'anaphylaxie sévère, dont l'évolution sera durable pendant plusieurs années, voire toute la vie.

3. Diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache

Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'affirmer ou d'infirmer à coup sûr le diagnostic d'allergie alimentaire, même médiée par un mécanisme IgE. Le diagnostic néces-

site donc une méthodologie « procédurière » car l'imputabilité est rarement évidente d'emblée, surtout si l'enfant a une alimentation diversifiée. L'allergie au lait de vache, volontiers aliment unique de l'enfant au moment où le diagnostic se pose, est donc volontiers de diagnostic plus facile.

Les tests cutanés ou prick-tests, de réalisation facile, pouvant être faits en consultation, étudient la réactivité immédiate. Ils sont donc utiles pour les réactions IgE-médiées. Ils peuvent être réalisés dès les premiers mois de la vie, mais lorsque l'enfant est très jeune, il est conseillé de faire ces tests dans le dos où la peau est riche en mastocytes et la réactivité meilleure. Ces tests peuvent être réalisés avec des extraits standardisés ou des aliments frais et nécessitent dans tous les cas l'absence de traitement antihistaminique. La positivité est définie par le diamètre de la papule qui doit être supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif.

Les patch tests étudient les réactions de type retardé. La cupule de type Finn Chamber® permet de mettre l'allergène au contact de la peau pendant 48 heures. La fiabilité des patch test est en cours d'évaluation mais les premières études semblent montrer un rôle complémentaire avec les tests cutanés, notamment en cas de symptomatologie cutanée de type dermatite atopique ou digestive [19,20].

Le dosage des IgE spécifiques par la méthode des Rast (Cap-system®) se justifie si les tests cutanés induisent un risque de réaction, notamment dans le cas d'allergènes majeurs manifestement ou possiblement impliqués dans une allergie alimentaire supposée, si les tests cutanés sont anormalement négatifs, en contradiction avec les données de l'histoire clinique ou si les tests cutanés ne sont pas réalisables en raison d'une dermatite atopique trop étendue ou d'un dermographisme. La négativité des IgE spécifiques n'élimine pas une allergie alimentaire mais leur positivité peut revêtir une dimension diagnostique, voire pronostique, dans certains cas. Le travail de Sampson et Ho [22] a permis de calculer pour les principaux allergènes de l'enfant ayant une dermatite atopique, une valeur prédictive positive au delà de laquelle celui-ci présente un risque de 95 % de réaction de type immédiat après l'ingestion de l'aliment. Si l'histoire clinique et les tests cutanés sont concordants avec des IgE spécifiques supérieures à la valeur prédictive positive ainsi obtenue, il semble inutile, voire dangereux de pratiquer un test de provocation orale. Un dosage régulier des IgE spécifiques permet de suivre l'évolution de ces allergies.

Pour analyser la souffrance digestive, l'étude de la perméabilité intestinale peut être faite à l'aide de différents marqueurs dont les plus utilisés sont le lactulose et le mannitol. Cet examen, non invasif, met en évidence une souffrance intestinale lorsque le rapport lactulose/mannitol mesuré dans les urines est élevé. Fait essentiel, ce test peut se révéler plus sensible que la biopsie intestinale. Sous

régime d'exclusion, la perméabilité se normalise. L'absence de normalisation invite à rechercher une polysensibilisation ou une pathologie associée.

Les biopsies digestives peuvent montrer qu'au cours d'une entéropathie digestive, les lésions intestinales à type d'atrophie villositaire sont fréquentes, toutefois d'intensité variable. Devant toute lésion inflammatoire, œsophagite, gastrite, duodénite ou rectite, un infiltrat d'éosinophiles peut être retrouvé et est très évocateur d'un phénomène allergique à l'origine des lésions.

Ce sont finalement les tests de provocation qui prouvent dans la grande majorité des cas le diagnostic de l'allergie alimentaire. Lors du diagnostic d'une allergie à un aliment fréquemment ingéré tel que le lait de vache ou le blé, le test de provocation doit être précédé d'un régime d'éviction alimentaire. Ce régime d'éviction a des effets instantanés sur des manifestations immédiates (éruption urticarienne, vomissements). Pour des manifestations retardées, l'efficacité du régime d'exclusion est moins rapidement évidente. La disparition des signes digestifs peut prendre plusieurs jours, voire 2 à 3 semaines, à l'issue desquels apparaît un rattrapage pondéral puis statural. La lenteur de cette guérison peut parfois à tort remettre en cause le diagnostic de l'allergie alimentaire. Le test de provocation sera donc réalisé à des fins diagnostiques, soit 1 à 2 mois après un régime d'exclusion, soit dès la suspicion pour un aliment rarement ingéré par l'enfant (par exemple, crevette, kiwi...). Ce test doit être réalisé de façon prudente, à dose progressivement croissante et d'autant plus lentement que l'on suspecte une réaction de type anaphylactique. Même lors d'une réaction initiale de type retardée, il n'est pas rare d'observer des réactions plus importantes, à type de vomissements, lors de la réintroduction. Cependant, parfois, la réintroduction n'entraîne aucune manifestation immédiate mais s'accompagne dans les jours ou les semaines qui suivent d'une anorexie, de vomissements, de diarrhée et/ou de stagnation pondérale, voire d'une poussée d'eczéma. Ces tests de provocation peuvent être faits en ouvert, notamment lorsqu'il y a un risque d'anaphylaxie, mais le *gold standard* demeure un test de provocation orale en double aveugle contre placebo.

4. Traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache : les hydrolysats de protéines

Toutes les protéines de lait sont allergéniques, qu'il s'agisse de bêta-lactoglobuline (18 kDa), de caséines (18 à 24 kDa), d'alpha-lactalbumine (14 kDa), protéines représentant des allergènes plus fréquents que la sérumalbumine bovine (68 kDa), la lactoferrine, les gammaglobulines, etc. [21]. Chaque protéine allergisante comporte de multiples épitopes séquentiels et conformationnels. Des peptides de

12 à 14 acides aminés rendent compte d'une part importante de l'allergénicité [21,23]. L'hydrolyse complétée par le traitement thermique dénature les protéines en entraînant la perte de leur structure tertiaire. Cela fait disparaître les épitopes conformationnels et diminue le nombre des épitopes séquentiels.

Le régime sans protéines de lait de vache nécessite l'utilisation de substituts du lait ou formules extensivement hydrolysées fabriquées à base d'hydrolysats de protéines. Les formules extensivement hydrolysées commercialisées en France sont d'une part Alfaré® et Peptijunior®, à base de protéines du lactosérum, d'autre part Nutramigen®, Prégestimil® et Galliagène Progress®, à base de caséine et Prégomine®, fait de protéines de collagène de porc et de soja.

Aucun hydrolysats n'évite la présence d'activité antigénique résiduelle. À l'aide de sérums de nourrissons ayant une APLV, il est possible de détecter la présence résiduelle de caséine dans des hydrolysats extensifs de protéines du lactosérum (Alfaré®) et de caséine (Nutramigen®) [24]. Le poids moléculaire minimum des peptides permettant d'observer leur liaison aux IgE spécifiques est estimé à 1300 Da, ou entre 3000 et 5000 Da [25], ce qui représente environ 12 à 50 acides aminés. Ceci est compatible avec les données sur la taille des épitopes B (12 à 20 acides aminés) ainsi qu'avec le degré d'hydrolyse visé par les fabricants d'hydrolysats de protéines.

5. Allergie aux hydrolysats de protéines

La notion qu'il persiste dans les hydrolysats de protéines, des peptides intacts susceptibles de porter une activité allergénique résiduelle, a pour corollaire la survenue de manifestations d'allergie à ces hydrolysats chez certains enfants allergiques au lait de vache.

5.1. Manifestations cliniques

Les premières manifestations d'allergie aux hydrolysats rapportées dans la littérature sont des réactions sévères de type choc anaphylactique, rectorragies, *wheezing* et urticaire [26-40].

Ces manifestations demeurent cependant rares et plus récemment, des manifestations chroniques non spécifiques, dites « évolution lente » de l'allergie aux hydrolysats de protéines ont été rapportées : refus alimentaire, rejets, diarrhée et retard de croissance, eczéma [41,42,43].

Une série personnelle de 30 enfants souffrant de ce type d'allergie aux hydrolysats [44] a permis de mieux cerner le tableau clinique. Des antécédents familiaux d'allergie alimentaire ou d'atopie chez les parents et/ou dans la fratrie étaient trouvés dans 15 cas (50 %). L'âge au moment des premiers symptômes évoquant une allergie aux protéines de

lait de vache chez les enfants nourris avec un lait pour nourrisson était de 2 jours à 4 mois (médiane à 1,5 mois). L'âge au moment des premiers symptômes chez les enfants nourris d'emblée avec un hydrolysate de protéines était également de 2 jours de vie à 4 mois (médiane : 0,75 mois). Seize enfants (53 %) avaient reçu un allaitement maternel, exclusif dans 9 cas, complété par un lait premier âge dans 3 cas ou par un hydrolysate de protéines dans 4 cas, pendant une durée de 7 jours à 6 mois. Chez ces enfants, les symptômes étaient apparus plus tard que chez ceux nourris d'emblée par des laits artificiels, y compris les hydrolysats de protéines ($1,8 \pm 1,2$ mois vs $0,9 \pm 1,1$ mois, $p = 0,04$). Quel que soit le mode initial d'alimentation, la durée moyenne de prise de l'hydrolysate de protéines avant l'arrivée dans le service était de 15 jours à 12 mois (médiane à 1,8 mois). Les symptômes (Tableau 2) présentés par les enfants étaient fréquemment digestifs (83 %) avec une nette prédominance des rejets (60 %), de la diarrhée (60 %) et des coliques (33 %). Ces signes digestifs s'associaient à un retard de croissance pondéral (poids par rapport à l'âge compris entre $-1,5$ ET et -2 ET) dans 30 % des cas. Les autres symptômes étaient des troubles du comportement à type d'irritabilité, de pleurs ou de troubles du sommeil. Les malaises rapportés chez 5 enfants, dont 4 âgés de moins de 2 mois, étaient à type d'hypotonie, d'accès de cyanose et/ou de pâleur, survenant toujours après les repas. À l'admission, 17 enfants recevaient un traitement antireflux. Parmi eux, 8 recevaient des antiacides (ranitidine ou oméprazole) en raison d'une œsophagite constatée à la fibroscopie. Malgré le traitement, les rejets persistaient chez 13 enfants (76 %). La persistance de régurgitations importantes malgré un traitement antireflux bien conduit doit faire évoquer le diagnostic d'allergie, notamment aux hydrolysats de protéines, si l'enfant est alimenté avec un hydrolysate de protéines, en accord avec les recommandations du groupe de travail de l'ESPGHAN (Working group on Gastro-oesophageal Reflux Disease of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [8]).

Tableau 2

Signes cliniques de l'allergie aux hydrolysats présentés par les 30 enfants de la série Ammar et al. (1999)

Symptômes	Nbre	Pourcentage
Refus de manger	7	23
Rejets vomissements	18	60
Diarrhée	17	57
Rectorragies	2	7
Coliques	10	33
Irritabilité, pleurs	8	27
Troubles du sommeil	3	10
Eczéma	7	23
Malaise	5	17
Retard de croissance	10	33
Bronchites	3	10

5.2. Manifestations biologiques

Les tests cutanés aux hydrolysats de protéines sont très évocateurs d'allergie aux hydrolysats s'ils sont positifs, mais leur négativité n'exclut pas ce diagnostic. Leur sensibilité est assez faible puisque chez des enfants allergiques aux hydrolysats, les tests cutanés étaient positifs dans 53 % des cas chez les enfants de moins de 6 mois et dans 44 % entre 6 et 18 mois dans notre série de 30 enfants [44]. Dans une série de Giampietro [45], les tests cutanés se sont révélés positifs dans 19 % et 15 % des cas avec deux hydrolysats de protéines commerciaux et dans 32 % des cas avec un lait hypoallergénique.

Les patch tests n'ont pas encore été évalués dans l'allergie aux hydrolysats de protéines, mais seront certainement une aide au diagnostic dans les manifestations chroniques retardées de l'allergie alimentaire.

Le taux d'IgE totales peut également orienter vers le diagnostic d'allergie, mais sa normalité n'élimine en rien le diagnostic. Les IgE spécifiques aux PLV sont rarement positives, 17 % des cas dans notre série [44], plus souvent retrouvées lorsque les manifestations cliniques sont à type d'eczéma ou de manifestations anaphylactiques, comme dans la série récente de Sicherer [47]. Lorsque les manifestations cliniques sont de type digestif, les IgE spécifiques sont le plus souvent négatives.

Le test de perméabilité intestinale à jeun a été réalisé dans notre série de 1999 [44], avant et après mise au régime par Neocate®. Il était pathologique dans près de 80 % des cas avant le régime et une baisse significative de sa valeur était observée après 1 mois de régime par Neocate® ($6,58 \pm 2,92$ % versus $3,47 \pm 1,58$ %, $p = 0,04$). La persistance d'une élévation individuelle du rapport était notée dans cinq cas (21 %), dont quatre fois chez des enfants présentant des allergies alimentaires multiples et n'ayant pas reçu le régime d'éviction correspondant au moment de la mise en route du Neocate®.

5.3. Allergie aux hydrolysats et polyallergie alimentaire

Les séries précédentes [40,46,47,48] suggèrent que beaucoup d'enfants allergiques aux protéines du lait de vache puissent développer une allergie à une large variété d'autres aliments tels que l'œuf, le blé, l'arachide, le soja, au même titre que les hydrolysats de protéines. Cette situation définit le syndrome d'« intolérances multiples » aux protéines alimentaires chez l'enfant, qui pourrait atteindre 5 à 8 % des enfants durant les trois premières années de vie [40]. Ces allergies multiples sont également rapportées lors de l'utilisation d'une autre formule à base d'acides aminés, chez 31 enfants d'âge médian 23,3 mois (extrêmes : 6 mois à 17,5 ans), dont 29 présentaient une allergie alimentaire multiple et 13 avaient une allergie prouvée aux hydrolysats [47].

Un retard au diagnostic et donc de mise au régime, pourrait favoriser ces allergies multiples. Il est en effet intéressant de remarquer que dans notre série la plus récente [49], les enfants présentant une allergie aux hydrolysats isolée avaient tous bénéficié d'un diagnostic précoce alors que l'alimentation n'était pas diversifiée et qu'ils ont bénéficié de mesures préventives avec notamment une diversification alimentaire après l'âge de 6 mois.

6. Devenir à long terme de l'allergie au lait de vache et aux hydrolysats de protéines

Kokkonen en réexaminant 56 sujets de 10 ans qui avaient présenté une allergie aux protéines de lait de vache avant l'âge de 1 an, montrent qu'approximativement 45 % rapportent des réactions à l'ingestion de lait contre seulement 10 % dans la série témoin. Ce travail montre que l'allergie au lait est plus durable qu'il n'est habituel de le penser et que la durée de l'allergie aux hydrolysats, forme sévère de l'allergie au lait, est probablement du même ordre. De plus, la même série montre que la croissance des sujets atteints d'allergie aux protéines de lait de vache est en retard sur celle des sujets témoins, la différence la plus importante apparaissant chez les sujets présentant des manifestations digestives de l'allergie [50].

À très long terme, il est vraisemblable que l'évolution de l'allergie aux hydrolysats doive être réanalysée en fonction de cette conception moderne de l'évolution de l'allergie aux protéines de lait de vache.

Dans notre expérience [49], la durée de l'allergie aux hydrolysats est différente selon son association ou non à d'autres allergies alimentaires. Afin de mieux cerner l'évolution à long terme et de déterminer des facteurs pronostiques, nous avons analysé de façon rétrospective 52 enfants (26 garçons/26 filles) ayant une allergie au lait de vache et

aux hydrolysats de protéine, suivis en moyenne 40 mois (24–69 mois). Les symptômes révélateurs étaient digestifs ($n = 47$), eczéma ($n = 23$), mauvaise prise de poids ($n = 15$), malaise ($n = 8$), angio-œdème ($n = 6$). L'alimentation avec le Néocate® a duré en moyenne $11,4 \pm 7,9$ mois (3,5 à 41 mois). Le lait de vache a pu être réintroduit dans l'alimentation à 1 an 8 fois, entre 1 et 2 ans 22 fois, entre 2 et 3 ans 8 fois et après 3 ans 14 fois. Dans 11 cas, le lait de vache n'était pas réintroduit à la fin de l'étude, tous étaient âgés de plus de 3 ans. La médiane de tolérance du lait de vache était de 20,5 mois. L'analyse des données cliniques en fonction de la médiane de tolérance au lait et en fonction de l'association ou non d'autres allergies alimentaires sont rapportés dans les Tableaux 3 et 4. Le facteur de pronostic qui semble le plus important est l'âge au diagnostic. Schématiquement, plus le diagnostic est précoce, plus l'évolution est simple et rapide, probablement entre autre par le fait que la diversification est retardée et n'est débutée généralement qu'après plusieurs semaines ou mois de régime adapté. À l'inverse, plus le diagnostic est tardif, plus le risque de polyallergie alimentaire est grand.

7. La prévention de l'allergie aux protéines du lait de vache

Il est possible de détecter des protéines alimentaires dans la circulation fœtale comme dans le liquide amniotique [51] et la sensibilisation in utero est possible : les lymphocytes du sang du cordon présentent une réponse proliférative aux protéines de lait [52]. Il n'y a pourtant pas actuellement de consensus sur l'utilité d'un régime d'éviction de lait et laitages chez la femme enceinte ou allaitant.

Comme le souligne Moneret-Vautrin [58], la seule éviction du lait de vache et de l'œuf du régime de la femme enceinte lors du 3^e trimestre de grossesse ne modifie ni la

Tableau 3

Clinical data of patients with EHF allergy according to tolerance of cmP before or after median age of tolerance (20,5 months) (d'après de Boissieu D et Dupont C, 2002)

Age at cmP tolerance	< 20,5 months	> 20,5 months	p
n	26	26	
Age at onset of symptoms	1.9 ± 1.2	2.0 ± 2.3	ns
Age at diagnosis (months)	3.4 ± 2.2	7.0 ± 4.3	0.03
Age at introduction of solid food (months)	6.2 ± 0.9	5.1 ± 2.4	0.05
Duration of AABF (months)	8.2 ± 3.6	17.2 ± 9.9	< 0.0001
Clinical symptoms :			
– digestive (n)	25	22	ns
– eczema (n)	5	18	0.002
– failure to thrive (n)	7	9	ns
– malaise (n)	8	0	0.001
– angioedema (n)	0	6	0.008
Evolution of food allergy			
– isolated EHF allergy (n)	17	1	< 0.001
– oligofood allergy (n)	8	13	ns
– multiple food allergy (n)	1	12	0.002

Tableau 4

Clinical data and evolution of patients according to the association to other food allergy

	Isolated EHF Allergy (a)	Oligofood allergy (b)	Multiple food allergy (c)	P a vs b / b vs c / a vs c
Patients (n)	18	21	13	
Age at onset of symptoms	1.7 ± 0.7	1.9 ± 1.2	2.4 ± 2.0	ns/ns/ns
Age at diagnosis	3.4 ± 1.8	5.4 ± 3.4	7.6 ± 5.1	0.05/ns/0.002
Age at EHF tolerance	10.5 ± 3.1	13.4 ± 6.2	20.0 ± 5.3	ns/0.04/0.004
Age at cmP tolerance*	13.4 ± 3.9	21.7 ± 8.3	34.5 ± 11.7	0.003/0.004/ < 0.001
Duration of AABF	7.1 ± 2.2	13.5 ± 7.4	20.0 ± 11.8	0.008/0.02/ < 0.001
Age at introduction of solid food	6.4 ± 1.2	5.1 ± 1.5	5.4 ± 2.7	0.002/ns/ns
Symptoms:				
– digestive (n)	17	20	10	ns/ns/ns
– eczema (n)	4	11	8	ns/ns/0.03
– failure to thrive (n)	8	2	5	ns/ns/ns
– malaise (n)	5	3	0	ns/ns/0.04
– angioedema (n)	0	4	2	ns/ns/ns

The age are expressed in months.

* The 11 children still intolerant to cmP at the end of the survey were included in statistical analysis with an age of cmP tolerance assumed to be equal to their age at the end of survey.

prévalence de la dermatite atopique du nourrisson ni sa sensibilisation au lait à l'âge de six mois [51]. L'allaitement exclusif et prolongé pendant six mois, avec maintien du régime maternel diminue l'incidence de symptômes allergiques cutanés ou digestifs comme la sensibilisation au lait à l'âge de 2 ans [52,53]. La complémentation de l'allaitement maternel par un hydrolysat de protéines pourrait diminuer nettement l'incidence de l'APLV chez des enfants à risque d'APLV, de 20 % attendus à 3,6 % [54].

L'augmentation de fréquence des polyallergies alimentaires, qui paraît être associée à une plus longue durée de l'APLV IgE dépendante [55–58] justifie probablement l'éviction de l'œuf et de l'arachide dès le quatrième mois de grossesse. L'éviction du lait avant la naissance reste d'efficacité non démontrée.

Après la naissance, la prévention de l'APLV peut reposer sur l'allaitement au sein, les laits HA et les hydrolysats extensifs. L'allaitement au sein réduit le risque sans l'annuler [5]. Il existe un consensus pour le recommander comme le meilleur moyen de prévention dans la population générale. Chez les enfants à risque d'APLV, sa durée doit plus encore que pour l'enfant normal être d'au moins 6 mois, comme le recommande l'OMS. L'utilisation d'un hydrolysat extensif, en même temps qu'un ensemble de mesures préventives de l'atopie paraît aussi diminuer l'APLV se manifestant par des symptômes cutanés et digestifs, ainsi que la dermatite atopique et les autres allergies alimentaires [52,53,58]. L'étude de Saarinen et al. montre que des enfants allaités au sein ont une APLV dans 2,1 %, pourcentage qui augmente à 2,4 % si du lait a été adjoint précocement et diminue à 1,5 % en présence d'un hydrolysat de protéines [5].

Ni l'allaitement au sein exclusif, ni les hydrolysats de protéines n'assurent une prévention absolue de l'APLV. La

survenue de manifestations d'allergie doit donc conduire à la recherche d'une APLV. La poursuite de l'allaitement au sein chez un enfant à haut risque présentant une dermatite atopique comporte un risque de développement non seulement d'APLV, mais également d'un syndrome des allergies alimentaires multiples de Isolauri et al. [54]. Une seule étude compare les bénéfices relatifs des hydrolysats partiels et des hydrolysats extensifs et conclut à la supériorité des hydrolysats extensifs [59] mais ces données sont trop limitées pour que les sociétés savantes comme l'ESPACI et l'ESPGHAN [7,8] puissent recommander le choix du type d'hydrolysat à utiliser préventivement si l'allaitement au sein n'est pas possible.

Références

- [1] Höst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:1–36.
- [2] Höst A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:S8–13.
- [3] Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Monalto G, Kaznierska I, Lorello D, et al. Gastro-oesophageal reflux in cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822–7.
- [4] Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New Engl J Med* 1998;339:1100–4.
- [5] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6 209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457–61.
- [6] Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immunoallergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Arch Pediatr* 2001;8:1348–57.

- [7] European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101–11.
- [8] ESPGHAN. Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993;82:314–9.
- [9] Hill DJ, Hosking CS. Emerging disease profiles in infants and young children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(Suppl 10):21–6.
- [10] Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:332–5.
- [11] Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985;144:298–300.
- [12] Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S87–94.
- [13] Shah N, Lindley K, Milla P. Cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999;340:891–2.
- [14] Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Monalto G, Kaznierska I, Lorello D, et al. Gastro-oesophageal reflux in cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822–7.
- [15] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669–75.
- [16] Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9–15.
- [17] Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114–122.
- [18] Businco L, Falconieri P, Giampietro P, Bellioni B. Food allergy and asthma. *Paediatric Pulmonology* 1995(Suppl 11):59–60.
- [19] Niggeman B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281–5.
- [20] de Boissieu C, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk protein in infant. Safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271–3.
- [21] Wal JM. Structure and function of milk allergens. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):35–8.
- [22] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [23] Heinzmann A, Blattmann S, Spuergerin P, Forster J, Deichmann KA. The recognition pattern of sequential B cell epitopes of beta-lactoglobulin does not vary with the clinical manifestations of cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:280–6.
- [24] Hoffman KM, Sampson HA. Serum specific IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:185–9.
- [25] Van Beresteijn EC. The significance of habitual calcium intake in the pathogenesis of peri and early postmenopausal bone loss. *Adv Nutr Res* 1994;9:73–88.
- [26] Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, Byord N. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:141–4.
- [27] Bock SA. Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:272.
- [28] Businco L, Cantani A, Longhi MA, Giampietro GR. Anaphylactic reactions to cow's milk whey protein hydrolysate (Alfaré Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989;62:333–5.
- [29] Pettei MJ, Levy J, Abramson S. Nonocclusive mesenteric ischemia associated with propranolol overdose: implications regarding splanchnic circulation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(4):554–7.
- [30] Heyman MB, Stoker TW, Rudolph CD, Frick OL. Hypersensitivity reaction in an infant fed hydrolyzed lactalbumin contained in a semielemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:253–6.
- [31] Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991;118:71–4.
- [32] Ellis MH, Short JA, Heiner DC. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991;118:74–7.
- [33] Schwartz HR, Amonette MS. Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always "hypoallergenic". *J Pediatr* 1991;119:839.
- [34] Rosenthal E, Schlesinger Y, Birnbaum Y, Goldstein R, Benderly A, Freier S. Intolerance to casein hydrolysate formula. Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:958–60.
- [35] Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463–5.
- [36] Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909–10.
- [37] Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993;152:760–2.
- [38] Juchet A, Rancé F, Broué A, Bremont F, Dutau G. Intolérance aux hydrolysats de protéines chez l'enfant. À propos de deux observations. *Rev Fr Allergol* 1993;33:313–4.
- [39] Tarim O, Anderson VM, Lifschitz F. Fatal anaphylaxis in a very young infant possibly due to a partially hydrolyzed whey formula. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1224–9.
- [40] Parlier G, Girardet JP, Pauliat S, Leroy D, Fontaine JL. Allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache de nourrisson. Intérêt des prick-tests. *Arch Pédiatr* 1995;2:188–90.
- [41] Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386–94.
- [42] De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr* 1997;131:744–7.
- [43] Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741–4.
- [44] Ammar F, De Boissieu D, Dupont C. Allergie aux hydrolysats de protéines. A propos de 30 cas. *Arch Pédiatr* 1999;6:837–43.
- [45] Giampietro PG, Kjellman NI, Oldeaus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(2):83–6.
- [46] Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljumen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550–7.
- [47] Isolauri E. The treatment of cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(suppl 1):S49–55.
- [48] Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, Christie L, Burks AW, Sampson HA. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001;138:688–93.
- [49] De Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000;136:119–20.

- [50] Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunen TJ, Maki M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001;139:797–803.
- [51] Szepefalusi Z, Loibicher C, Pichler J, Resenberger K, Ebner C, Urbanek R. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res* 2000;48:404–7.
- [52] Jones CA, Warner JO. Regulating a regulator: IFN γ production by the neonate. *Clin Exp Allergy* 1999;29:865–8.
- [53] Herrmann ME, Dannemann A, Grüters A, Radisch B, Dudenhausen JW, Bergmann R, et al. Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during lactation. *Eur J Pediatr* 1996;155:770–4.
- [54] Chandra RK, Puri S, Harned A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 1989;299:228–30.
- [55] Zeiger RS, Heller S, Nichon MH. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:72–89.
- [56] Isolauri E, Tabvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27–32.
- [57] De Boissieu D, Ammar F, Dupont C. L'allergie aux hydrolysats de protéines. *Rev Fr Allergol* 2000;40:98–104.
- [58] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guérin L, Flabbee J, Lemerdy P. Le syndrome des allergies alimentaires multiples. *Allergie et Immunologie* 2000;32:12–5.
- [59] Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4–10.