



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



FLASH INFO

L'allergie aux protéines du lait de vache : nouveautés

E. Bidat*Hôpital Ambroise-Paré, AP–HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne cedex, France***MOTS CLÉS**

Allergie alimentaire ;
Lait

Résumé Les nouveautés dans l'allergie aux protéines du lait de vache concernent l'émergence de nouveaux tableaux cliniques, les progrès diagnostiques et surtout thérapeutiques. Quand l'allergie aux protéines du lait de vache persiste, l'immunothérapie au lait de vache est un progrès majeur. Certaines techniques d'immunothérapie sont déjà rentrées dans la pratique courante des équipes rompues à l'allergie alimentaires de l'enfant, d'autres sont en cours d'évaluation.

KEYWORDS

Food hypersensitivity;
Milk

Summary Advances in cow's milk proteins allergy concern the emergence of new clinical manifestations and progress especially in therapeutic. When allergy to cow's milk protein persists, immunotherapy for cow's milk is a major achievement. Some techniques of immunotherapy are already returned to the practice of experienced teams in child's food allergy, others are under evaluation.

Des manifestations émergentes ou plus souvent reconnues

Deux manifestations d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) sont plus fréquentes ou plus souvent reconnues : l'œsophagite à éosinophiles et le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA).

L'œsophagite à éosinophiles allergique se manifeste par une dysphagie, des douleurs thoraciques et abdominales, des impactions alimentaires avec un refus de manger, et

dans les cas plus sévères un retard de croissance ou une perte de poids ne répondant pas aux médicaments anti-reflux. Beaucoup de patients avec œsophagite à éosinophiles présentent des anticorps IgE spécifiques (IgEs) vis-à-vis de certains aliments et environnementaux. L'inflammation de l'œsophage peut aussi être secondaire à des mécanismes non-IgE médiés. Le lait de vache est parfois à l'origine de cette pathologie [1].

Le SEIPA est une allergie non IgE médiée, le plus souvent en rapport avec une allergie aux protéines du lait de vache. Les manifestations apparaissent une à trois heures après l'ingestion de protéines du lait et se caractérisent par des vomissements répétés, explosifs, une hypotonie, une pâleur, et parfois, une hypotension et diarrhée. Les tests

Adresse e-mail : docteuretiennebidat@wanadoo.fr

allergologiques standard sont négatifs. Le SEIPA apparaît fréquemment lors de la première introduction de lait de vache dans l'alimentation. Une guérison est habituelle dans les premières années de vie [2].

Des avancées dans le diagnostic

L'exploration d'une allergie aux protéines du lait de vache comporte les tests cutanés, le dosage des IgEs et le test de provocation par voie orale (TPO). On se dirige vers le développement des techniques qui réduisent les indications des TPO tout en permettant un diagnostic avec une très forte probabilité.

En allergologie, il ne faut jamais oublier que la positivité des prick et IgEs ne traduisent qu'une sensibilisation et non une allergie. La sensibilisation correspond à la fabrication par un individu d'IgEs d'un allergène, à la suite de contacts avec cet allergène. Après un nouveau contact avec l'allergène, l'individu peut ne pas présenter de manifestations cliniques, il existe une simple sensibilisation. S'il existe des manifestations cliniques il s'agit d'une allergie. Vingt pour cent de la population présente une sensibilisation à des allergènes variables sans que celle-ci ne s'exprime.

Le dosage des IgEs est disponible pour le lait de vache et les principales protéines du lait (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline et caséine). Il existe une corrélation entre la concentration des IgEs dirigées contre le lait de vache et la positivité du TPO. En fonction d'un taux seuil d'IgEs, il est possible pour le lait de vache de savoir si l'allergie alimentaire est réellement présente avec une probabilité connue (valeur prédictive positive, VPP) ou si le patient est seulement sensibilisé. Néanmoins, les concentrations seuils des IgEs dirigées contre le lait varient avec l'âge, les signes cliniques, l'origine géographique. Pour Sampson H. les enfants présentant un eczéma avec des IgEs au lait supérieur à 32 kU/L avec la technique Cap® présentent une allergie alimentaire au lait dans 95 % des cas. Pour Garcia-Ara C. les nourrissons présentant des tableaux cliniques plus variés (divers signes cutanés, signes digestifs...) avec des IgEs au lait supérieur à 5 kU/L présente une allergie alimentaire au lait dans 90 % des cas.

Coupler un seuil de positivité des prick-tests au lait de vache avec un taux seuil des IgEs permet aussi de limiter le recours au TPO pour prouver une allergie aux protéines du lait de vache.

Le suivi des concentrations des IgEs dans le temps est essentiel pour guider l'âge de la réintroduction du lait de vache. Une diminution de 99 % de la valeur des IgEs sur 12 mois est associée à une probabilité de guérison de 94 %.

On s'intéresse aux petites fractions de protéines de lait à l'origine de l'APLV : les épitopes. Une APLV dirigée contre des épitopes linéaires guérira moins fréquemment qu'une allergie dirigée contre des allergènes conformationnels. L'avenir est donc dans la détection des IgEs pour les fractions des protéines du lait de vache proche des épitopes. Cela est actuellement possible à l'aide de la technique en microarray. Cette technique nécessite seulement 20 microlitres de sérum. À terme, cette technique, couplée à la clinique, permettra d'établir pour chaque patient un profil de sensibilisation protéique qui facilitera le diagnostic d'APLV, et permettra de mieux prédire sa sévérité, évaluer les risques

de réactions croisées, moduler les conseils d'éviction alimentaire. Ces dosages sont possibles dès maintenant, mais sont encore du domaine de la recherche.

Dans la pratique quotidienne, les atopy patch tests (APT) au lait de vache apportent uniquement une petite aide dans le diagnostic d'une allergie non IgE médiée. Depuis peu certains ont même supprimé les APT dans la démarche diagnostique d'une allergie au lait de vache. Quand les signes sont suggestifs d'une allergie non IgE médiée au lait de vache, il est conseillé de pratiquer un régime d'épreuve pendant un mois.

Le TPO est moins fréquemment pratiqué que par le passé grâce à l'analyse conjointe de l'histoire clinique, des tests cutanés, des IgEs standards et IgE vis-à-vis des protéines recombinantes et/ou naturellement purifiées. Actuellement, le TPO est pratiqué quand il existe une probabilité de guérison, ou quand il est impossible de conclure quant à une allergie et/ou à sa sévérité. Le TPO n'est effectué que si son résultat va modifier l'attitude thérapeutique, c'est-à-dire préciser l'éventuelle éviction et son degré et/ou définir la composition de la trousse d'urgence [3–6].

Des progrès thérapeutiques : l'immunothérapie au lait de vache

L'immunothérapie (IT) aux aliments est une pratique ancienne en France, la première observation a été rapportée en 1956. En Italie, à partir des années 1980, Patriarca a publié de nombreuses observations. Plus récemment, pour le lait de vache, des séries, puis des essais randomisés ont récemment confirmé son intérêt. L'IT aux aliments a été essayée par voie sous-cutanée, orale avec une progression très lente ou par une technique accélérée, sub-linguale, épicutanée. Cette intervention thérapeutique est une opportunité majeure pour améliorer la qualité de vie des patients présentant une allergie alimentaire persistante [7].

L'immunothérapie par voie orale

Lors de l'IT par voie orale (IT LV) des quantités croissantes de LV sont ingérées tous les jours, avec une dose d'entretien variable suivant les protocoles. L'évolution de l'allergie alimentaire est appréciée après l'ingestion de la dose d'entretien pendant une durée de cinq à 24 mois suivant les études (Tableau 1). Une tolérance est obtenue chez environ 70 % des patients. La première étude contrôlée d'IT par voie orale concerne 25 enfants allergiques au lait de vache ou à l'œuf. Cette IT permet d'augmenter le seuil de tolérance des aliments, mais au prix d'effets secondaires observés chez tous les enfants dans la phase ascendante ou d'entretien. Différents facteurs comme l'exercice, les infections respiratoires, le compte pollinique sont associés à une augmentation des effets secondaires. Soixante quatre pour cent des enfants tolèrent la dose d'entretien. Mais après deux mois de nouvelle éviction de l'aliment, seulement 36 % des enfants restent tolérant au lait ou à l'œuf. Durant la même période 35 % des enfants du groupe contrôle deviennent tolérants à l'aliment.

Tableau 1 Immunothérapie par voie orale (ITLV) au lait de vache, adapté de (18).

Auteurs	Dose entretien (ml/j)	Durée (mois)	Témoins	Succès
Longo	4,95–150	12	Pas tt	27/30
Patriarca	128	6–8	Non	12/18
Skripak	15	5–8	Placebo	12/13
Staden	99–247	18–24	Pas tt	16/25
Zapatero	39–247	8–12	Non	16/18

Pas tt : il est comparé le traitement par ITLV à l'évolution naturelle de l'allergie au lait de vache.

Deux études randomisées, contrôlées, se sont intéressées aux enfants réagissant à des très petites doses de protéines de lait de vache. La phase de progression initiale s'est faite en hospitalisation et les augmentations de doses sous surveillance médicale. Les résultats sont très en faveur du groupe traité dans les deux études. Pour certains enfants, il n'est pas possible d'augmenter les doses, d'autres enfants répondent partiellement [7,8].

L'immunothérapie par voie sublinguale

Lors de l'IT par voie sublinguale (IT SL LV), des petites quantités de lait de vache sont déposées sous la langue, gardées deux minutes puis dégluties. La procédure est identique à celle de la désensibilisation aux pollens ou acariens. Après six mois de ce traitement, l'évolution de l'allergie est appréciée par un nouveau test de provocation à l'aliment.

Dans une étude préliminaire, l'IT SL LV a permis une guérison chez 50 % des patients. Il s'agissait de huit enfants, d'âge moyen 9,3 ans (6 à 17 ans) ayant une APLV IgE-médiée. La dose réactive (DR) était déterminée avant le traitement et après six mois de traitement par un dosage des IgEs au lait et un TPO déterminant la DR. De 0 à six mois, les enfants bénéficiaient d'une IT SL avec 0,1 à 0,8 mL de lait de vache sous la langue tous les jours (dose toujours inférieure à la dose réactive). Un enfant est sorti de l'étude. Parmi les sept restants, quatre ont pu normaliser leur régime, deux ont amélioré leur DR (de 8 à 93 mL et de 14 à 44 mL). Un enfant n'a pas amélioré sa DR, mais n'avait pas suivi le protocole régulièrement et avait arrêté le mois précédant le deuxième TPO. Aucun effet secondaire n'a été noté. Un protocole de recherche est en cours pour confirmer ou infirmer ces résultats [9].

Voie sublinguale ou orale, deux techniques complémentaires

Il n'existe pas d'étude comparant, pour le lait de vache, ces deux techniques. Si l'efficacité de la voie sublinguale est confirmée, son intérêt par rapport à l'IT classique par ingestion orale est essentiellement de rester à des doses de lait inférieures à la dose réactive et donc de limiter les effets secondaires potentiels à domicile. Lors de l'induction de tolérance classique, il est fréquent d'observer des réactions allergiques lors de la phase de progression hospitalière, mais aussi à domicile. Par ailleurs, la voie

sublinguale est plus facile à mettre en œuvre et se pratique à domicile. L'IT par ingestion orale débute en hospitalisation, du moins pour les patients réagissant à des petites doses.

Il est possible que ces deux techniques se complètent, et s'adressent à des profils de patients différents qu'il faudra définir. Pour certains patients, il faudra débiter par l'IT SL LV, puis une fois la dose DR, passer à l'IT par voie orale.

Tous les patients ne répondent pas à l'IT, le profil des «répondeurs» est aussi à préciser. Dans notre pratique, s'il est relativement facile d'augmenter la DR au lait de vache par les différentes techniques d'IT, il est plus difficile de maintenir le seuil de tolérance nouvellement acquis, et plus encore de normaliser le régime et d'acquiescer une tolérance vraie au lait de vache. Il est souhaitable, pour chacune des techniques, de définir les paramètres prédictifs d'une réponse favorable et de l'acquisition de la tolérance [7].

Conclusion

En allergologie, c'est dans le domaine de l'allergie alimentaire que les connaissances évoluent le plus rapidement. Les 20 dernières années ont été très marquées par la standardisation des procédures diagnostiques, en essayant d'alléger les examens permettant d'aboutir à un diagnostic de forte présomption ou de certitude. Depuis quelques années, toutes les équipes dans le monde s'orientent vers la recherche de traitement permettant d'obtenir une guérison ou au moins une meilleure tolérance lors de l'ingestion de petite quantité de l'aliment allergisant. Pour le lait les premiers résultats sont très prometteurs, il faut maintenant affiner les techniques et mieux cibler quelle technique proposer en fonction du profil du patient.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Fiocchi (Chair) A, Brozek J, Schünemann (Chair) H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) Guidelines. WAO journal 2010;57–161. [version courte est publiée dans J Allergy Clin Immunol 2010;126:1119–28].

- [2] Chaabane M, Bidat E, Chevallier B. A new case of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Pediatr* 2010;17: 502–6.
- [3] Guidelines for the diagnosis and management of food allergy NIAID. Consulté sur : <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodallergy/clinical/Pages/default.aspx>; 2010.
- [4] Bidat E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Arch Pediatr* 2009;49:21–4.
- [5] Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol* 2009;49:S28–33.
- [6] Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35–49.
- [7] Bidat E, de Boissieu D, Dupont C. Immunothérapie sub-linguale au lait de vache. *Alim'inter* 2009;14:250–4.
- [8] Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:259–64.
- [9] De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238–9.