

Le dossier – Allergologie

Nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : L'APLV est sur-diagnostiquée. De nombreux symptômes ne devraient pas faire évoquer une APLV, comme les troubles fonctionnels intestinaux isolés (coliques, reflux) ou la dermatite atopique répondant aux dermocorticoïdes. L'APLV médiée par le lait de mère est exceptionnelle. Le test d'éviction-réintroduction à visée diagnostique sur une période courte de 2 à 4 semaines est requis le plus souvent. L'éviction des PLV à visée thérapeutique doit se prolonger pendant au moins 3-6 mois et/ou jusqu'à l'âge de 9-12 mois. Les formules de substitution sont les hydrolysats extensifs de lait de vache et les hydrolysats de riz en première intention, et les formules à base d'acides aminés pour les APLV les plus sévères. L'éviction du lait de vache seul chez la mère allaitante est rarement nécessaire. Après 1 an, la réintroduction peut suivre une échelle de lait cuit ou non cuit, sur une période plus ou moins rapide. Dans l'objectif de diminuer le risque d'APLV, les compléments donnés transitoirement pendant les premiers jours de vie sont à proscrire.



A. LEMOINE

Sorbonne Université,
Service de Nutrition et Gastroentérologie
pédiatriques,
Hôpital Trousseau-APHP, PARIS.

L'organisation mondiale de l'allergie (WAO : *World Allergy Organization*) actualisent depuis 2022 ses recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) (DRACMA : *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*) [1-7]. Dans le même temps, la société européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) a publié en 2023 une mise à jour de leur position sur l'APLV [8]. Les dernières recommandations de l'académie européenne d'allergologie concernant les allergies alimentaires, et notamment chez les enfants allaités (EAACI : *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*), datent quant à elles de 2020 [9, 10]. Les experts de la Société française d'allergologie (SFA) [11] et du comité de nutrition

de la Société française de pédiatrie (SFP) [12] débattent, quant à eux, sur la balance bénéfice-risque de 10 mL de lait de vache donnés régulièrement chez les nouveau-nés et nourrissons exclusivement allaités.

L'objectif de cet article est de synthétiser les dernières recommandations concernant l'APLV, qu'elle soit IgE-médiée, non IgE-médiée, ou de forme mixte, concernant le diagnostic, la prise en charge, et la prévention.

Manifestations cliniques

L'ESPGHAN et la WAO rappellent que l'APLV est souvent diagnostiquée par excès, car de nombreux symptômes sont aspécifiques, à l'exception de l'anaphylaxie. L'APLV existe chez les enfants exclusivement allaités, mais cela reste très rare [5, 8].

Le dossier – Allergologie

Devant des symptômes digestifs, on peut évoquer une APLV non IgE-médiée, de type proctocolite allergique, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), ou des pathologies gastro-intestinales à éosinophiles, mais aussi de simples troubles fonctionnels intestinaux (TFI) pris à tort pour une APLV, comme des coliques ou des régurgitations qui se résoudront spontanément pendant les premiers mois de vie [8]. Des pleurs isolés ne doivent pas faire évoquer une APLV. Certains TFI d'origine non allergique peuvent tout de même s'améliorer sous hydrolysats extensifs de PLV (HePLV) sans lactose, probablement grâce à une vidange gastrique plus rapide [8]. Une APLV est également

peu probable en présence de sibilants en dehors d'un contexte d'anaphylaxie [4].

Une histoire familiale d'allergie, l'implication de plusieurs organes (digestif, cutané, respiratoire), et l'absence d'amélioration après des traitements médicamenteux classiques pour le reflux, la constipation ou l'eczéma par exemple, augmentent la probabilité d'être confronté à une authentique allergie non IgE-médiée, et doivent conduire à réaliser un test d'éviction-réintroduction à visée diagnostique [8]. Le CoMiSS (*Cow's Milk related Symptom Score*) n'est pas un outil diagnostique, mais une aide pour prendre conscience que les symptômes aspécifiques du patient

peuvent être liés à une APLV [4, 8]. La réduction du score CoMiSS, après l'éviction à visée diagnostique, est simplement un argument en faveur de l'APLV mais ne fait pas à elle-seule le diagnostic [8].

Enfin, l'APLV est un possible facteur favorisant ou en lien avec les pathologies gastro-intestinales à éosinophiles. Des biopsies œsophagiennes doivent être prélevées sous régime contenant du lait en cas de suspicion d'œsophagite à éosinophiles (OeEo) [8].

Diagnostic

L'éviction à visée diagnostique sur une courte période de 2 à 4 semaines environ est nécessaire pour améliorer les symptômes d'une potentielle APLV non IgE-médiée, alors que le délai est plus court en cas d'APLV IgE-médiée (1-2 semaines maximum) [4, 8]. Chez les nourrissons non allaités, un hydrolysats extensif (HePLV) (de lactosérum ou de caséine) sera le régime recommandé en première intention, et sans lactose en cas de diarrhée depuis plus de 1 semaine. Les hydrolysats de riz (HR) sont également une alternative pour l'éviction à visée diagnostique [8] (**fig. 1**). Les formules à base d'acides aminés (FAA) sont indiquées en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance, d'allergies alimentaires digestives multiples et complexes, de SEIPA aigu et chronique sévère, d'OeEo ne répondant pas au régime d'éviction et en cas de persistance des symptômes sous HePLV. Certaines recommandations des sociétés savantes non européennes préconisent d'utiliser une FAA pour le diagnostic, puis de rétrograder vers un HePLV pour le régime d'éviction thérapeutique [8]. Cela semble être une approche intéressante pour améliorer les symptômes d'APLV d'emblée, contrairement aux HePLV qui ne seront efficaces que chez au moins 90 % des nourrissons allergiques.

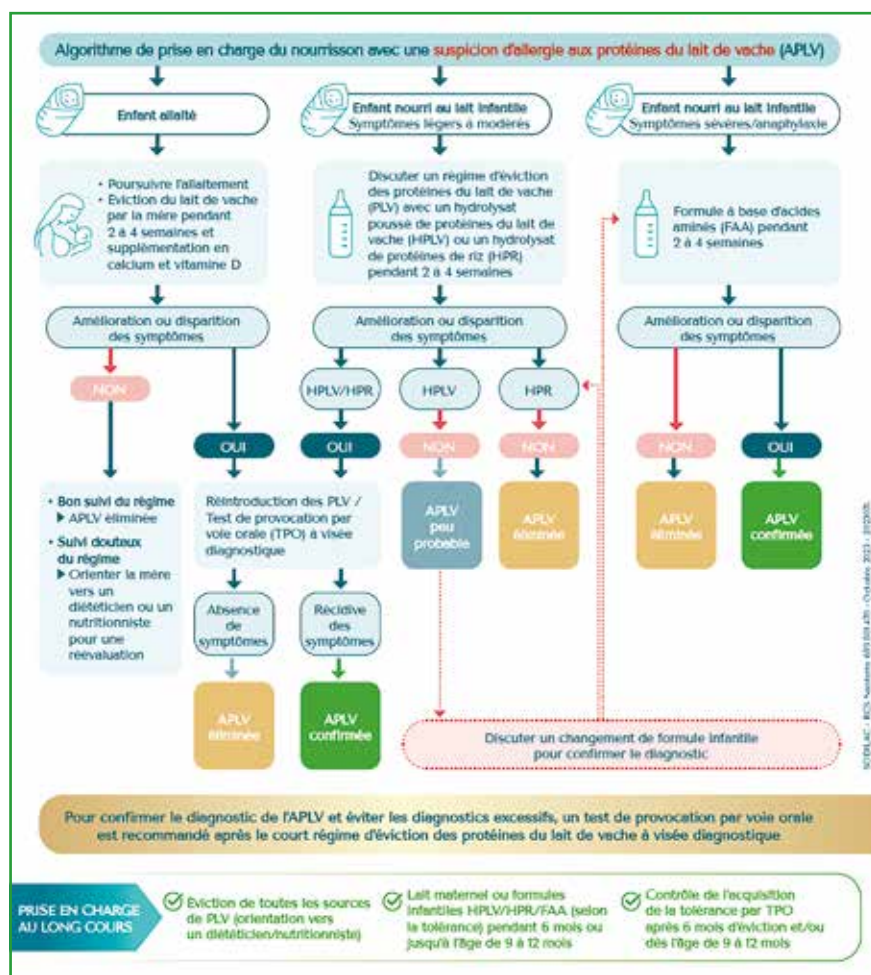


Fig. 1 : Algorithme pour le diagnostic et la prise en charge de l'APLV (à partir de Vandenplas *et al.* [8], et traduit en français par la société Modilac).

Le dossier – Allergologie

IgE-médiée avec prick test $\geq$ à 8 mm, ou de SEIPA) est le plus souvent réalisée en ouvert, dans un environnement médicalisé si allergie IgE-médiée ou au domicile si non IgE-médiée [4, 8], dans l'objectif de faire consommer au nourrisson au moins 200 mL de lait par jour pendant 1 semaine [4]. L'échelle de lait en plusieurs étapes n'est pas recommandée à ce stade. Mais la réintroduction peut commencer par du lait cuit, et se poursuivre quelques jours plus tard avec du lait liquide [4]. En pratique, l'APLV IgE-médiée est le plus souvent évidente d'après l'anamnèse, sans nécessité de réaliser la réintroduction à visée diagnostique.

En cas d'allaitement maternel, seules de rares situations peuvent nécessiter une épreuve d'éviction du lait de vache chez la mère pendant 2-4 semaines :

- les APLV IgE-médiées si le nourrisson allaité est symptomatique après l'ingestion de lait de mère seul ;
- en cas de symptômes non IgE-médiés si les antécédents et l'examen clinique évoquent fortement une APLV ;
- en cas de dermatite atopique modérée à sévère, résistante aux dermocorticoïdes, et associée à une sensibilisation aux protéines de lait [5] ;
- en cas de rectorragies chroniques et/ou sévères [8]. Le bénéfice de l'éviction des protéines de lait d'autres mammifères (chèvre, brebis...) par la mère allaitante n'a jamais été étudié [8]. Une supplémentation vitamino-calcique est recommandée pour les mères. La réintroduction à visée diagnostique doit ensuite suivre un plan clair au domicile sur une période de 1 semaine [5].

La positivité des IgE spécifiques et du prick test révèle une sensibilisation au lait de vache, mais ne confirme aucunement le diagnostic d'APLV, qui reste clinique avant tout. En revanche, les valeurs prédictives négatives des IgE spécifiques et du prick test sont élevées en cas d'APLV IgE-médiée. Les patch tests ne sont toujours pas recommandés en routine pour le diagnostic de

l'APLV, en l'absence de preuves suffisantes de reproductibilité et d'efficacité, de même que le test d'activation des basophiles [8].

La démarche diagnostique est importante car les surdiagnostics d'APLV peuvent entraîner des carences nutritionnelles, un retard de croissance, une diminution de la qualité de vie des enfants et de leurs parents, et des coûts de santé. La prévalence de l'APLV confirmée serait finalement inférieure à 1 % [8].

Prise en charge

Une fois que le diagnostic d'APLV est certain, le régime d'éviction thérapeutique repose sur l'allaitement maternel quand c'est possible (sans régime d'éviction pour la mère le plus souvent), les HePLV en première intention, les FAA pour les cas d'APLV sévère ou en cas de réponse partielle aux HePLV, voire les HR comme alternatives aux HePLV (**fig. 1**). Le coût et la disponibilité des formules sont à prendre en compte dans le choix de la formule. À noter que 50 % des enfants APLV s'améliorent également sous hydrolysats partiels de PLV, mais cette formule n'est pas recommandée pour la prise en charge de l'APLV [8].

Concernant les indications des FAA, il est fort probable que la majorité des enfants avec un SEIPA sévère, une anaphylaxie au lait, voire les autres, tolèrent les HePLV, voire les HR. Il s'agit plus d'un principe de précaution pour limiter le retard de prise en charge chez des enfants qui ne toléreraient pas les HePLV. Aucune étude randomisée n'a comparé les effets des HR et des FAA en termes de tolérance et d'efficacité dans l'APLV, sévère ou non.

La durée de l'éviction est de 3-6 mois minimum (3-6 mois pour la WAO [4], 6 mois pour l'ESPGHAN [8]), et/ou jusqu'à l'âge de 9-12 mois (9-12 mois pour la WAO [4], 12 mois pour l'ES-

PGHAN [8]) (en fonction du critère survenant en premier) mais il n'existe pas d'études randomisées évaluant cette durée. En cas d'allergie IgE-médiée, le dosage des IgE avant le test de provocation par voie orale (TPO) réalisé en ouvert le plus souvent, permet d'ajuster le moment opportun pour réaliser la réintroduction. Les modalités de la réintroduction ne sont pas standardisées : sous forme de TPO à l'hôpital pour les allergies IgE-médiées ; avec une échelle de lait cuit ou non cuit, à la maison en cas d'APLV non IgE-médiée ; parfois avec une échelle de lait au domicile dans certaines formes d'APLV IgE-médiée (forme d'APLV non sévère, sans antécédent d'anaphylaxie, avec prick test inférieur à 8 mm pour le lait, avant l'âge de 3 ans, sans asthme associé ou asthme contrôlé à défaut) [4,8]. Les échelles de lait doivent être adaptées aux habitudes alimentaires locales, débutent généralement par du lait cuit en petites quantités, puis progressent vers du lait moins cuit et/ou fermenté qui est plus allergisant, pendant une période non standardisée. Après l'âge de 1 an, la réintroduction du lait sous forme d'échelle de lait est à privilégier d'après la WAO [4].

En cas d'échec de la réintroduction, il est recommandé de réévaluer l'APLV 3-6 mois plus tard, après un nouveau dosage des IgE spécifiques si APLV IgE-médiée. Il n'existe pas non plus de données évaluant la période optimale entre deux réintroductions [4, 8].

Il n'existe pas de preuves suffisantes actuellement en faveur des pro-pré-symbiotiques pour améliorer l'efficacité des HePLV [8].

La diversification alimentaire ne doit pas être retardée chez les enfants allergiques au lait de vache, et doit suivre les mêmes recommandations que les enfants non allergiques. Des conseils nutritionnels par une diététicienne devraient être prodigués pour prévenir la malnutrition, promouvoir un régime varié, éviter les carences vitamino-calciques, et limiter

le risque de troubles du comportement alimentaire [8]. Les experts de la WAO recommandent une supplémentation calcique si l'APLV persiste au-delà de 1 an [4]. Cependant, ce n'est pas forcément nécessaire si les besoins sont couverts quand le nourrisson boit suffisamment d'hydrolysats et qu'il consomme des produits enrichis en calcium [13]. Il faut privilégier les formules pour lesquelles il existe des données nutritionnelles et de croissance. La croissance staturo-pondérale doit être surveillée régulièrement. L'éviction du bœuf n'est pas requise en l'absence d'antécédent de réaction allergique [4].

L'immunothérapie par voie orale (ITO) consiste en la consommation quotidienne d'allergène à dose croissante pendant la phase d'augmentation, puis constante pendant la phase de plateau. L'ITO devrait être réservée à certains patients avec une APLV IgE-médiée persistante, et suivis dans des centres spécialisés, dans l'objectif de limiter les réactions anaphylactiques en cas d'exposition accidentelle [8]. Les modalités de l'ITO doivent être discutées en fonction des préférences du patient ou de ses parents. L'ITO avec du lait cuit n'est pas recommandée si le patient ne tolère ni des petites quantités de lait cuit, ni le lait non cuit [7]. L'omalizumab peut être utilisé lors des premières étapes de l'ITO avec du lait non cuit [7]. L'immunothérapie par voie épicutanée n'est pas recommandée en dehors des contextes de recherche clinique [7].

■ Prévention de l'APLV

L'allaitement maternel doit être promu pour ces multiples bénéfices, bien que son rôle protecteur dans l'APLV n'ait jamais été documenté. Aucune restriction alimentaire n'est indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement en prévention de l'APLV [8].

La consommation régulière des PLV pendant le début de la vie réduit ou

augmente de manière incertaine le risque d'APLV [8, 11, 12]. Il n'y a pas de preuve scientifique formelle non plus, déterminant si l'introduction retardée, voire l'éviction des formules infantiles à base de PLV, réduit ou augmente le risque d'APLV chez les nourrissons à haut risque de maladies allergiques [8]. Il y a donc débat concernant le fait d'introduire de manière précoce 10 mL de lait et de poursuivre quotidiennement ces petits compléments de lait donnés à la cuillère ou à la seringue, dans un objectif de prévention de l'APLV chez les nourrissons à risque d'APLV, et exclusivement allaités par ailleurs [11, 12]. Des études randomisées, les moins biaisées possibles, avec un suivi à long terme, sont encore nécessaires pour trancher la question chez les nourrissons non atopiques. Mais les résultats déjà publiés semblent en faveur des petits compléments de PLV donnés régulièrement et sans interruption jusqu'au sevrage chez les nourrissons à risque d'APLV [11].

Au vu des données de la littérature, ce sont les compléments temporaires de lait, donnés pendant les premiers jours de vie chez les nourrissons exclusivement allaités ("*dangerous bottle*"), qui semblent être les plus délétères car ils augmentent le risque d'APLV [8] et sont unanimement non recommandés [11, 12, 14]. De nombreuses maternités en France continuent malgré cela de donner des compléments de PLV non hydrolysés, alors que l'allaitement maternel exclusif est désiré par les parents. Dans ces cas-là, et ce d'autant plus qu'il existe un terrain atopique familial, se pose vraiment la question de poursuivre régulièrement des petits compléments de PLV pour limiter le risque d'APLV au sevrage.

En cas d'atopie familiale, si le nourrisson ne peut pas être exclusivement allaité, les preuves ne sont pas suffisantes pour recommander en routine les hydrolysats partiels ou poussés de PLV [8]. Le rôle des HR dans la prévention de l'APLV n'a pas été étudié [8].

Il n'existe pas de preuves suffisantes actuellement en faveur des pro-pré-symbiotiques et des acides polyinsaturés à chaîne longue pour prévenir l'APLV [8]. La supplémentation en vitamine D ne joue aucun rôle préventif [8].

■ Conclusion

Les dernières recommandations insistent sur le fait de confirmer le diagnostic d'APLV avant de débiter un régime d'éviction prolongé pour limiter les diagnostics par excès. Il est possible de prescrire un HePLV, voire un HR en première intention. Une fois que le diagnostic est certain, la réintroduction des PLV à visée thérapeutique peut avoir lieu au moins 3-6 mois plus tard et/ou vers l'âge de 9-12 mois. Après 1 an, la réintroduction peut suivre une échelle de lait cuit ou non cuit, sur une période plus ou moins rapide.

BIBLIOGRAPHIE

1. FIOCCHI A, BOGNANNI A, BROŻEK J *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – I – Plan and definitions. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100609.
2. JENSEN SA, FIOCCHI A, JORDAKIEVA G *et al.* Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100668.
3. STRÓŻYK A, RUSZCZYŃSKI M, HORVATH A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – IV – A quality appraisal with the AGREE II instrument. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100613.
4. MEYER R, VENTER C, BOGNANNI A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*, 2023;16:100785.

Le dossier – Allergologie

5. McWILLIAM V, NETTING MJ, VOLDERS E *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update - X - Breastfeeding a baby with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*, 2023;16:100830.
6. BOGNANNI A, CHU DK, FIRMINO RT *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100682.
7. BROZEK JL, FIRMINO RT, BOGNANNI A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100646.
8. VANDENPLAS Y, BROEKAERT I, DOMELLÖF M *et al.* An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *JPGN*, 2023;
9. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
10. MEYER R, CHEBAR LOZINSKY A, FLEISCHER DM *et al.* Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 2020;75:14-32.
11. SABOURAUD-LECLERC D, BRADATAN E, MORALY T *et al.* Primary prevention of food allergy in 2021: Update and proposals of French-speaking pediatric allergists. *Arch Pediatr*, 2022;29:81-89.
12. DUPONT C, BOCQUET A, BRANCATO S *et al.* Cow's milk-based infant formula supplements in breastfed infants and primary prevention of cow's milk allergy: A commentary of the Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. *Arch Pediatr*, 2023;30:591-594.
13. DIEME A, LEMOINE A, LINGLART A *et al.* Calcium intake for children with cow's milk protein allergy: Management in clinical practice. *Rev Fr Allergol*, 2022;62:704-712.
14. DE SILVA D, HALKEN S, SINGH C *et al.* Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020;31:813-826.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Gallia, Nutricia, Mead Johnson, Modilac, Novalac.