

■ Revues générales

Prévention primaire de l'APLV : que peut-on proposer en 2024 ?

RÉSUMÉ : La prévention des allergies aux protéines du lait de vache (APLV), IgE médiées, sévères et persistantes, à risque anaphylactique élevé et potentiellement létales, est un enjeu pour tout pédiatre, tant leur prise en charge est difficile, et le retentissement majeur sur la qualité de vie. Dans cet article, à la lumière des études existantes, les moyens de prévention possibles sont analysés. L'allaitement maternel protège-t-il de l'APLV ? Sur quels arguments reposent la recommandation de prévention en cas d'allaitement maternel exclusif souhaité (AME) ? Peut-on proposer d'induire une tolérance orale précoce au lait de vache (LV), notamment chez les enfants à risque atopique ? Quelle quantité de LV donner et quand l'introduire ?



D. SABOURAUD-LECLERC
Service de Pédiatrie, CHU de REIMS.

Épidémiologie de l'APLV, prévenir les APLV sévères et persistantes potentiellement létales

L'APLV IgE-médiée (APLV) a une prévalence estimée chez l'enfant entre 0,5 et 2 % selon les pays. Son évolution est spontanément favorable dans la majorité des cas, mais très variable selon les études. Globalement, dans les formes IgE-médiées, la tolérance est acquise dans 50 % des cas avant l'âge de 5 ans, et dans 80 % des cas à l'adolescence [1].

Les APLV sévères et persistantes sont une préoccupation majeure des pédiatres allergologues, car à haut risque anaphylactique et mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant. Elles impactent grandement la qualité de vie de l'enfant et sa famille, la vigilance devant être constante, le lait étant un allergène ubiquitaire et l'alimentation pluriquotidienne.

Un PAI doit être mis en place avec une trousse d'urgence contenant des stylos auto-injecteurs d'adrénaline (SAI). La restauration scolaire ne peut être autorisée qu'avec un panier repas.

L'enfant et ses parents doivent bénéficier de séances d'éducation thérapeutique avec éducation à la lecture des étiquettes, à l'utilisation de la trousse d'urgence, à la manipulation du SAI. Ils n'ont pas le droit à l'erreur : l'enfant doit apprendre à refuser un aliment s'il n'est pas sûr de l'absence de lait. Les accidents anaphylactiques ne sont pas rares, les deux derniers décès d'enfants survenus en France par allergie alimentaire en 2014 (garçon de 9 ans) et en 2018 (garçon de 6 ans) étaient liés à une APLV persistante [1].

La prise en charge de l'APLV sévère IgE-médiée est complexe. La mise en place d'induction de tolérance orale (ITO) au lait chez ces patients est souvent insuffisamment efficace et expose à des effets indésirables d'anaphylaxie. L'ITO doit se faire dans des centres spécialisés rompus aux allergies alimentaires, le plus souvent en CHU, ce qui en limite l'accès.

Ces formes très sévères d'APLV, justifient donc de rechercher des pistes de prévention primaire, à l'aide des études déjà publiées.

Revue générale

■ Physiopathologie

L'APLV correspond à une rupture ou non acquisition de tolérance au lait. La première étape est la sensibilisation, par voie cutanée et/ou digestive, avec production d'IgE spécifiques (IgEs) des protéines du LV. Ce sont, en général, les enfants ayant un terrain atopique familial qui vont être prédisposés à développer des IgEs. En cas d'exposition transitoire au LV en maternité suivie d'un AME, sa réintroduction lors du sevrage pourra entraîner une réaction allergique si sensibilisation. L'AME sans exposition précoce au LV en maternité, n'est pas suffisant pour protéger de l'APLV [2-5].

L'allaitement maternel prévient-il des allergies et en particulier de l'APLV ?

Une revue systématique et méta-analyse, parue en 2015 et rapportant douze études dont six prospectives, montre que l'AM ne protège pas des allergies alimentaires ni de l'APLV [6].

Des protéines du LV (bêta-lactoglobuline bovine en particulier) sont présentes dans le lait maternel [7] ainsi que des facteurs immuns et de croissance (IgG, IgM, chémokines, cytokines Th1, interleukines...)

variant dans leur composition d'une femme à l'autre, selon l'alimentation, son statut de primipare ou non [8]. Les protéines de LV et autres facteurs immuns présents dans le lait de mère peuvent avoir un effet protecteur ou sensibilisant et varier d'une femme allaitante à une autre.

De plus, l'analyse des cas d'APLV reçus au réseau d'allergo-vigilance montre que ceux-ci surviennent en majorité au moment du sevrage, lors de la première prise de protéines de LV [9]. Ainsi, si l'AM est le meilleur aliment pour l'enfant (**fig. 1**), et doit être inconditionnellement encouragé pour ses vertus nutritives, immunologiques et relationnelles, on ne peut le proposer en prévention primaire de l'APLV.

Une première piste de prévention validée : proscrire les compléments de lait en maternité chez tous les nouveau-nés dont les mères désirent un allaitement maternel exclusif +++

Dès 1999, Saarinen *et al.* [2], en Finlande, ont montré, de façon prospective, dans une population de 6 209 nouveau-nés en population générale et allaités, que la supplémentation de l'AM par une

formule de LV pendant les 3 premiers jours de vie à la maternité favorisait l'apparition d'une APLV lors de la réexposition ultérieure au LV. Cette supplémentation était comparée à une supplémentation par du lait de mère, ou par un hydrolysate extensif de protéines de LV (incidence de 2,4 % vs 1,7 % et 1,5 %). Cette étude montrait également que l'AME sans supplémentation n'éliminait pas non plus le risque d'APLV, avec une incidence de 2,1 %, et que ce risque était augmenté en cas d'AM prolongé ou d'AM irrégulièrement complété par de petites quantités de LV.

Malgré ces résultats, il a fallu attendre plus de 20 ans pour qu'apparaissent les premières recommandations de prévention primaire de l'APLV, proscrivant les compléments de lait avec PLV entières à la maternité chez les mères désirant un AME [10]. Ces recommandations ont été émises par la Société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) à la suite des résultats de l'étude prospective et randomisée d'Urashima *et al.* [11], démontrant moins de sensibilisations et d'APLV à l'âge de 2 ans, quand les nourrissons en AME n'avaient pas reçu de compléments de LV à la maternité. D'autres travaux ont étayé ces recommandations [12, 13].

Auparavant, avaient été préconisés, dans un but de prévention des allergies, l'utilisation de laits "hypoallergéniques" pour les nourrissons à famille atopique dont l'inutilité a été ensuite démontrée [14]. À noter que les experts de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) ne se prononcent toujours pas formellement sur le danger de la "dangerous bottle" à la maternité [15].

L'étude rétrospective de Kelly [12], réalisée en Irlande, montre que la supplémentation en LV au 1^{er} jour de vie chez les nourrissons bénéficiant ensuite d'un AME, les expose à un risque 7 fois plus grand de développer une APLV que les nourrissons en AME et n'ayant pas reçu



Fig. 1 : Bébé allaité. (© Alexander Rath@shutterstock.com).

ces compléments de lait... Le risque d'APLV est également 16 fois plus important chez les enfants ayant bénéficié d'AME avec compléments que chez les nourrissons mis en allaitement artificiel. Ils ont également étudié, de façon prospective, quelles étaient les indications des compléments de LV donnés dans les premiers jours de vie (178 nouveau-nés). Dans 43,9 % des cas, c'est le personnel de la maternité qui les proposaient en attendant la montée de lait et les raisons invoquées étaient rarement d'indication médicale (hypoglycémie ou petit poids dans seulement 12 % des cas).

L'étude française du Dr Garcette [13], portant sur 544 nourrissons APLV, a montré que, non seulement le complément de LV en maternité, mais aussi des antécédents familiaux atopiques et l'éviction du lait chez la mère pendant la grossesse ou l'AM, sont des facteurs de risque indépendants pour une APLV.

De ces études, retenir l'effet favorisant car sensibilisant de l'utilisation de compléments isolés de LV en maternité en cas d'AME souhaité [2, 12, 13], de leur administration irrégulière et en petite quantité [2] et de l'atopie parentale [13].

Discuter avec les parents une prise quotidienne de 10 mL de LV dans le but d'induire sa tolérance, surtout en contexte atopique

1. Les études observationnelles

La prévalence de l'APLV IgE-médiée est de 0,5 % dans une cohorte prospective de 13 019 nouveau-nés en population générale et allaités, suivis jusqu'à l'âge de 2 ans en Israël [16]. Cette prévalence est cependant de 1,75 % chez les nourrissons bénéficiant d'un AME pendant au moins 3 mois, alors qu'elle n'est que de 0,05 % chez ceux exposés au LV dès les 15 premiers jours de vie. Le risque de développer une APLV chez les enfants exclusivement allaités dans les 3 à

POINTS FORTS

- Proscrire les compléments de lait 1^{er} âge en cas d'AME souhaité à la maternité.
- Si nécessité médicale de compléments, préférer les hydrolysats extensifs de PLV ou de protéines de riz, voire une formule d'acides aminés.
- Informer et éduquer le personnel des maternités à cette prévention +++.
- Si prise de lait 1^{er} âge et/ou terrain atopique familial, discuter avec les parents la prise quotidienne de 10 mL de lait par jour, à la petite cuillère ou à la seringue.

4 premiers mois de vie est ainsi multiplié par 19,3.

Dans une étude rétrospective, cas-témoins, Onizawa *et al.* en 2016 [17], montrent que si l'introduction du LV est débutée plus de 1 mois après la naissance ou s'il est donné de manière irrégulière, le risque de développer une APLV est 24 fois plus important que dans le groupe contrôle, et reste 10 fois plus important en comparaison d'une population hautement atopique allergique à l'œuf.

Sahikara *et al.* [4], en 2016, dans une population très atopique de 374 enfants < 6 ans et allergiques à l'œuf, étudient rétrospectivement la relation entre le mode d'allaitement avant l'âge de 3 mois et l'apparition d'une APLV entre 3 mois et 2 ans. Presque la moitié (46 %) ont présenté une APLV IgE-médiée. L'incidence de l'APLV est équivalente, que les enfants soient allaités au sein exclusivement (n = 75) ou qu'ils bénéficient de rares et irréguliers compléments de LV (n = 177) : 61,3 % et 53,6 % respectivement. Elle est significativement plus faible dans le groupe d'enfants en AM et bénéficiant de compléments réguliers, mais non quotidiens de LV (n = 47), soit de 40,4 %, et encore plus faible dans le groupe d'enfants en AM et bénéficiant de compléments quotidiens de LV, (n = 75) : 14,7 %.

Une autre étude rétrospective de Peters *et al.* [18], en 2019, dans le cadre de la cohorte *HealthNuts* (5 276 enfants en population générale), étudie les facteurs protecteurs ou favorisants de la sensibilisation et de l'APLV à 1 an (3 % d'APLV). Dans cette cohorte, 58,8 % des enfants bénéficiaient d'un AME jusqu'à 3 mois, 35,8 % recevaient un allaitement mixte et 5,4 % uniquement un allaitement artificiel. Leur étude montre que l'introduction du LV avant l'âge de 3 mois, diminue nettement le risque de sensibilisation et de réactions allergiques au LV.

Dans la cohorte japonaise (JECS) de plus de 88 000 enfants, étude rétrospective, la prévalence de l'APLV était de 0,23 % et de 1,03 % à 6 et 12 mois [19]. Des analyses de régression multivariées ont révélé que l'introduction d'une consommation régulière de LV au cours des 3 premiers mois était associée à un risque plus faible d'APLV à 12 mois. La présence d'une dermatite atopique précoce était un facteur de risque d'APLV.

L'étude rétrospective de la cohorte américaine *Project Viva* [20], ayant inclus 1 298 enfants, montre que les enfants exposés aux protéines du LV à l'âge < 2 semaines ont moins d'APLV que les enfants exposés après l'âge de 6 mois. Les enfants ayant reçu du LV dès la maternité

Revue générale

ou avant 2 semaines de vie, présentaient le risque le plus faible d'APLV.

La *COMET study*, étude prospective israélienne, publiée en 2023 [5], évalue l'association entre l'exposition précoce et continue au LV et le développement d'une APLV IgE médiée dans une grande cohorte de naissances (1 992 enfants). Les nouveau-nés ont été répartis en deux groupes pendant les 2 premiers mois de vie : soit AME, soit au moins un biberon de 100 mL de lait 1^{er} âge (avec ou sans AM) par jour. L'APLV IgE médiée a été confirmée chez 0,85 % des nourrissons (n = 17) qui appartenaient tous au groupe AME. Dans ce groupe, la prévalence de l'APLV IgE médiée était de 1,58 %, contre 0 % dans les autres groupes. L'analyse *post hoc* a révélé une prévalence de l'APLV IgE médiée de 0,7 % dans le groupe AME per-protocole contre 3,27 % chez les nourrissons en AME mais exposés à de petites quantités de LV en maternité.

Ainsi, l'introduction précoce du LV (avant 3 mois [4, 18, 19], voire 1 mois [16, 17, 20], ou dès la naissance [5]), notamment en population atopique [13, 19], semble favoriser l'apparition d'une tolérance au LV. De plus, le caractère régulier de la prise de lait est souligné comme facteur protecteur [2, 4].

2. Les études interventionnelles

L'étude EAT, publiée par Perkin *et al.* en 2016 [21], portait sur l'effet préventif de l'introduction précoce entre 3 et 6 mois, de six aliments dont le LV, chez 1 303 nourrissons allaités. En per protocole, l'effet préventif pour l'œuf et l'arachide est démontré mais pas pour le lait donné sous forme de yaourts. La compliance très faible, de moins de 43 %, au protocole, ne permettait en fait pas de conclure en intention de traiter. De plus, le LV était introduit après l'âge de 3 mois, ce qui est probablement trop tardif au regard des études précédentes.

L'étude interventionnelle de Sahikara *et al.* en 2021 [22], avait pour objectif, par

le biais d'un essai contrôlé randomisé, de déterminer si l'introduction précoce de LV, à 1 mois de vie, pouvait constituer une stratégie efficace de prévention primaire de l'APLV dans une population générale. Cependant, la plupart des nourrissons avaient déjà bénéficié de LV avant l'âge de 1 mois (90 % en maternité et 30 à 40 % en avaient ingéré plus de 200 mL par jour avant l'âge de 1 mois). Il y a eu aussi un TPO de 20 mL au LV à l'âge de 1 mois, potentiellement sensibilisant. Randomisation en deux groupes : prise de 10 mL de lait par jour en complément de l'AM ; éviction du lait et AME jusqu'à l'âge de 2 mois. À l'âge de 6 mois, 19 des 504 nourrissons recrutés présentent une APLV, dont 0,8 % chez les nourrissons ayant bénéficié des 10 mL de lait par jour vs 6,8 % dans le groupe en éviction ($p < 0,001$). Compte-tenu du *pattern* de l'étude avec nombreuses expositions préalables au LV et potentiellement sensibilisantes avant l'âge de 1 mois, on ne peut conclure, à notre avis, à un effet protecteur de l'apport de LV, mais plutôt, au rôle sensibilisant et allergisant de l'arrêt du LV entre 1 et 2 mois. Cependant, il est très intéressant de noter que l'apport de 10 mL de lait par jour a permis de maintenir la tolérance et que probablement cette petite dose est suffisante pour maintenir un effet protecteur et tolérigène du LV. À noter aussi que dans cette étude, l'apport de lait n'a absolument pas perturbé l'AM.

Le concept de tolérance orale

Les recommandations internationales préconisent, pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf de poule, l'introduction de ces aliments dès la diversification alimentaire, entre 4 et 6 mois de vie, dans un but d'induire une tolérance digestive. L'ITO utilisée en prévention tertiaire en cas d'AA dont l'APLV, permet également d'induire une tolérance digestive à l'aliment grâce à une consommation régulière et progressive. L'introduction précoce du LV, dès les premiers jours, peut représenter aussi

une forme d'ITO naturelle. Ainsi, dans l'étude de Lachover [5], les enfants mis sous LV de façon quotidienne ne vont pas présenter d'APLV IgE médiée. C'est la rupture de tolérance [2, 12, 13, 22], qui va être la cause de l'APLV IgE médiée. Le LV est un aliment très particulier, pouvant être donné dès la naissance et le moment, ou la "fenêtre" de tolérance digestive est donc plus précoce que pour les autres aliments, comme nous le montrent les nouveau-nés ne bénéficiant pas d'AM et ne développant pas d'APLV.

L'absence de retentissement sur l'AM de l'apport de petites quantités tolérigènes de LV

Comme tous les pédiatres, nous promouvons de manière indéfectible l'AM et pensons que donner 10 mL par jour en complément de l'AM et dans un but de prévention de l'APLV, à la cuillère ou à la seringue, ne pourra entraver l'AM [21, 22].

Conclusion

L'effet délétère des compléments isolés en maternité sur l'apparition d'une APLV IgE médiée est maintenant bien démontré : tout pédiatre travaillant en maternité devra s'attacher à mettre en place des stratégies pour que plus aucun nouveau-né dont la mère désire un AME ne soit exposé à des PLV potentiellement sensibilisantes.

Les études dont nous disposons soutiennent, à notre avis, le concept selon lequel l'introduction précoce et régulière du lait de vache a un effet protecteur sur le développement de l'APLV, et ce d'autant plus, chez des nourrissons à terrain atopique, capables de développer des IgEs contre le LV et donc une allergie.

Cependant, une méta-analyse récente a révélé un niveau de certitude très faible en ce qui concerne le moment de l'introduction du LV et le risque d'APLV [23].

L'évaluation a été très difficile, la majorité des études étant observationnelle, la notion de compléments sensibilisants n'est pas toujours connue, l'âge et le mode d'introduction du LV sont très variables.

Il faudrait donc, pour pouvoir confirmer ou non le rôle préventif d'une introduction précoce du lait de vache et étayer ou non, ce concept de tolérance précoce, mettre en place une étude randomisée et contrôlée de qualité.

En attendant, la prévention de l'APLV repose sur la suppression de tout complément de LV en maternité en cas d'AME souhaité. En présence d'un terrain atopique familial, ou si des compléments isolés de LV ont été donnés de façon induite, il y a suffisamment d'arguments, à notre avis, pour discuter avec les parents, l'introduction quotidienne de 10 mL de lait 1^{er} âge, donné à la cuillère ou à la seringue pour induire une tolérance au LV et prévenir l'APLV IgE médiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAYOT F. Prévention primaire de l'allergie IgE médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2020;60: 566-570.
2. SAARINEN KM, JUNTUNEN-BACKMAN K, JÄRVENPÄÄ A-L *et al.* supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cows' milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:457-461.
3. KELLY E, DUNNGALVIN G, MURPHY BP *et al.* Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:810-816.
4. SAKIHARA T, SUGIURA S, ITO K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy*, 2016;6:207-212.
5. LACHOVER- ROTH I, ENGLER AC, FURMAN Y *et al.* Early, continuing exposure to cow's milk allergy: The COMEET study, a single center, prospective interventional study. *AAAAI*, 2023;130:233-239.
6. LODGE CJ, TAN DJ, LAU MX *et al.* Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2015;104:38-53.
7. AXELSSON I, JAKOBSSON I, LINDBERG T *et al.* Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand*, 1986;75:702-707.
8. BERDI M, LAUZON-GUILLAIN B, FORHAN A *et al.* Immune components of early breastmilk: Association with maternal factors and with reported food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:107-116.
9. SABOURAUD-LECLERC D, LIABEUF V, HOPPÉ A *et al.* Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'allergo-vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergol*, 2014;54: 423-427.
10. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guidelines: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
11. URASHIMA M, MEZAWA H, OKUYAMA M *et al.* Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019;173: 1137-1145.
12. KELLY E, DUNNGALVIN G, MURPHY BP *et al.* Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:810-816.
13. GARCETTE K, HOSPITAL V, CLERSON P *et al.* Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr*, 2022; 111:403-410.
14. DAVISSE-PATUET C, RAHERISON C, ADEL-PATIENT K *et al.* Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:614-623.
15. VANDENPLAS Y, BROEKAERT I, DOMELLÖF M *et al.* An ESPGHAN Position paper on the diagnosis, management, and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:386-413.
16. KATZ Y, RAJUAN N, GOLDBERG MR *et al.* Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:77e82.e1.
17. ONIZAWA Y, NOGUCHI E, OKADA M *et al.* The association of the delayed introduction of cow's milk with IgE-mediated cow's milk allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:481e488.e2.
18. PETERS RL, KOPLIN JJ, DHARMAGE SC *et al.* Early exposure to cow's milk protein is associated with a reduced risk of cow's milk allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:462e470.e1.
19. TEZUKA J, SANEFUJI M, NINOMIYA T *et al.* Japan Environment, Children's Study (JECS) Group. Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy: The Japan Environment and Children's Study. *Clin Exp Allergy*, 2021;51:99-107.
20. SWITKOWSKI KM, OKEN E, RIFAS-SHIMAN SL *et al.* Timing of cow's milk protein introduction and childhood adverse reactions to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022;10:2713-2721.e2.
21. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed Infants. *N Engl J Med*, 2016;374: 1733-1743.
22. SAKIHARA T, OTSUJI K, ARAKAKI Y *et al.* Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:224-232.e8.
23. SCARPONE R, KIMKOOL, P, IERODIAKONOU D *et al.* Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2023;177:489e497.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Nutricia (honoraires reçus dans le cadre d'une étude OLAF sur l'APLV).