

L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC

I. NOTIONS RELATIVES AUX ALLERGIES ALIMENTAIRES

L'allaitement maternel offre les meilleurs bienfaits pour la santé du nourrisson et de la mère. Le lait contient tous les nutriments dont le nourrisson a besoin pendant les six premiers mois. Les bébés ont besoin d'un allaitement maternel et le cas échéant d'une alimentation au biberon avec une formule à base de lait de vache et supplémentée en nutriments pour bien grandir.

Cependant, il y a des situations pathologiques où le système immunitaire de l'enfant réagit de manière anormale et excessive à des allergènes comme les protéines de lait de vache présentes dans le régime alimentaire : on parle alors d'allergie alimentaire au lait de vache ou aux protéines de lait de vache (APLV).

1. Rappels sur la terminologie

L'aversion alimentaire est une réaction de rejet volontaire qui peut être d'ordre culturel, psychologique et physiologique qui s'établit en fonction des préférences personnelles ou des règles sociales. Nous ne l'aborderons pas dans ce document.

La terminologie pour définir les réactions d'hypersensibilité a été précisée par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (85).

Hypersensibilité

C'est le terme générique pour désigner toutes sortes de réactions inattendues de la peau et des muqueuses. Les symptômes ou les signes cliniques sont objectivement reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux. Elle est à distinguer de l'hyper-réactivité, qui est une réponse normale exagérée à un stimulus.

Atopie

Un trait clinique, une tendance personnelle ou familiale à produire des immunoglobulines E (IgE) en réponse à de faibles doses d'allergènes ordinaires, généralement des protéines, et à développer des symptômes caractéristiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou l'eczéma. L'atopie est transmissible génétiquement.

Allergie

C'est une réaction d'hypersensibilité reproductible et déclenchée par des mécanismes immunologiques. L'allergie peut être à médiation humorale ou cellulaire. Les symptômes allergiques classiques comprennent l'asthme, la rhino-conjonctivite, des manifestations gastro-intestinales et des lésions cutanées caractéristiques. Ordinairement, avec l'âge un patient atopique développe un spectre de « maladies atopiques », parfois appelée « la marche atopique ».

Allergie alimentaire

Autrefois désignée comme une réaction adverse aux aliments (86), une réaction indésirable à la nourriture est désormais classifiée comme une hypersensibilité alimentaire. Si des mécanismes immunologiques sont mis en évidence, il s'agit d'une allergie alimentaire. Si le rôle des immunoglobulines E est mis en évidence, on parle d'allergie alimentaire médiée par les IgE. Les réactions dites d'« intolérance alimentaire » sont qualifiées d'hypersensibilité alimentaire non-allergique.

Anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique sévère menaçant le pronostic vital. On distingue les réactions anaphylactiques allergiques et non-allergiques.

2. Les hypersensibilités allergiques selon la classification de Gell et Coombs

La classification des réactions allergiques de Gell et Coombs (1963 - 1975) « sert toujours de référence bien que la réalité soit plus complexe » (87). D'après cette classification, il est possible d'identifier quatre types de réactions immunologiques selon les mécanismes d'action et le temps de réponse. Toutefois, les réactions sont rarement individualisées. Les réactions de type I médiées par les immunoglobulines E sont les mieux caractérisées et les plus fréquentes.

Tableau 10. Classification de Gell et Coombs

Type / Délai	Mécanismes	Syndrome clinique
Type I IgE médiée 2-30 min	IgE circulantes capables de se fixer sur les mastocytes et basophiles : 1. Etape de sensibilisation cliniquement muette, 2. Réaction allergique : pontage des IgE, activation et dégranulation des mastocytes et basophiles, libération de l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires.	Rhinite allergique Asthme allergique Choc anaphylactique Anaphylaxie
Type II Cytotoxique 5-8 h	Réaction des IgG circulantes avec un antigène adsorbé sur une membrane cellulaire ou avec un de ses constituants : activation du complément et phénomène ADCC (<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> = immunité innée), détérioration et lyse de la cellule.	Réaction transfusionnelle Maladie hémolytique du nouveau-né Cytopénie médicamenteuse
Type III Complexe immun > 6 h	Réaction des IgG circulantes avec un antigène formant un complexe immun : activation du complément et accumulation de polynucléaires, libération de cytokines. Réaction semi-retardée.	Réaction d'Arthus Maladie sérique Lupus érythémateux
Type IV Cellules T 24-72 h	Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire : lésions tissulaires inflammatoires avec infiltration de cellules mononucléées (lymphocyte T et macrophage).	Dermate de contact Rejet de greffes

Adapté de Centre d'Information et de Recherche sur les Intolérances et l'Hygiène Alimentaires.

3. L'allergie alimentaire : un problème de santé publique

L'allergie au sens large constitue un véritable problème sanitaire à l'échelle mondiale. Les maladies allergiques occupent le quatrième rang parmi les maladies mondiales (88). L'OMS projette que la moitié de la population mondiale sera affectée par au moins une maladie allergique en 2050 (89). C'est un phénomène en croissance, dans tous les pays et en particulier dans les pays industrialisés. Elle touche une proportion importante de la population y compris française et toutes les tranches d'âge (89). L'allergie a longtemps été envisagée comme une maladie infantile, on sait aujourd'hui qu'elle peut survenir à tout âge.

L'allergie est la maladie chronique la plus fréquente en Europe et sa prévalence augmente (90). En France, 5 % des personnes sont concernées par l'allergie alimentaire (88) et les maladies allergiques, en termes de prévalence, sont les premières des maladies chroniques infantiles (91).

La survenue de réactions allergiques aux aliments est aussi en croissance (92). L'alimentation représente 4 % des causes de sensibilisation (88). L'épidémiologie de l'allergie alimentaire est fonction du ou des allergène(s) impliqué(s), de l'âge du sujet, des mécanismes mis en jeu et de la nature des symptômes (88) (93). Le diagnostic est souvent difficile à établir et la méthodologie des études délicate à établir.

Dans la population générale française, la prévalence de l'allergie alimentaire a été estimée entre 2,1 et 3,8 % par Moneret-Vautrin et al. en 1998 (94). L'allergie alimentaire peut apparaître à tout âge mais elle est plus fréquente chez l'enfant : 8 % de la population pédiatrique est concernée (95). C'est souvent la première manifestation allergique à survenir dans l'enfance. Chez l'enfant de moins de huit ans, l'incidence est évaluée entre 5 et 10 % (88) et on considère habituellement une proportion de trois enfants pour un adulte.

Les facteurs responsables de l'augmentation de la fréquence de l'allergie alimentaire ne sont pas tous connus. Ceux principalement retenus sont liés aux nouvelles habitudes alimentaires, à l'introduction d'aliments exotiques et à l'emploi de nouvelles techniques agroalimentaires (88). L'identification des aliments émergents et des nouveaux risques allergiques alimentaires est donc particulièrement importante (94). Parmi les allergènes émergents, sont cités les protéines de lait de brebis ou de chèvre, les isolats de blé, certains fruits exotiques ou la farine de lupin.

L'allergie alimentaire constitue actuellement un « problème de santé publique » (96) en raison d'une prévalence en croissance et de la gravité de la pathologie parfois mortelle : l'anaphylaxie allergique alimentaire étant plus fréquente (93). La qualité de vie des malades et

de leur entourage est aussi fortement affectée et la répercussion économique bien que non chiffrable pourrait devenir une préoccupation à grande échelle. L'importance d'établir un diagnostic précoce afin de mettre en œuvre des mesures de prévention est de fait essentielle.

4. Principaux allergènes alimentaires

Les sources alimentaires responsables de réactions allergiques alimentaires sont multiples et tous les aliments sont potentiellement capables de déclencher une allergie. Toutefois, quelques aliments allergéniques sont plus fréquemment mis en cause. La connaissance de ces allergènes permet de comprendre les conditions du risque alimentaire et les phénomènes allergiques. Les allergènes alimentaires les plus fréquents de par le monde sont l'œuf de poule, le lait de vache, les poissons et les crustacés, l'arachide, le soja et enfin la noisette (91).

Dans la population française de moins de 15 ans, cinq aliments sont impliqués dans plus de trois-quarts des cas d'allergies alimentaires (88) (95). Il s'agit des œufs de poule, de l'arachide, du poisson, du lait de vache et de la moutarde. La tolérance à l'œuf n'est acquise en moyenne qu'à l'âge de 6 ans. L'arachide devient le principal allergène en cause après l'âge de trois ans : elle provoque le plus souvent des réactions anaphylactiques sévères avec une évolution tout au long de la vie.

Les allergènes d'origine animale et l'arachide occupent une place importante chez l'enfant. Par contre, chez l'adulte ce sont les allergènes d'origine végétale qui prédominent (95), notamment les aliments présentant une réaction croisée avec le latex (avocat, banane, kiwi, etc.), les aliments de la famille botanique des Rosacées (pommes, poires, prunes), ceux des Ombellifères (carotte, céleri) et les noix diverses et arachide. L'allergie aux protéines de lait de vache est rare chez l'adulte, moins de 1 % de la population adulte en est atteint. La plupart des allergènes alimentaires sont des glycoprotéines de poids moléculaire de 12 à 60 kDa (97).

Sur le plan réglementaire, afin de garantir l'information adéquate des consommateurs quant à la composition et la présence de substances allergènes dans les denrées alimentaires, le règlement européen relatif à l'information du consommateur⁴ prévoit l'étiquetage et la mise en évidence de 14 substances ou produits provoquant des allergies ou intolérances dont le lait, produits à base de lait et lactose.

⁴ Règlement (UE) 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (...). JO L 304 du 22.11.2011.

II. LAIT DE VACHE ET REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Il existe trois types de réactions indésirables au lait de vache : l'allergie au lait de vache dépendante des IgE (APLV) proprement dite, l'intolérance au lait non IgE dépendante et l'intolérance au lactose (95). Cette dernière réaction est une réaction d'hypersensibilité non allergique non-immunologique.

1. Historique

Les réactions indésirables suite à l'ingestion d'aliments sont relatées depuis l'Antiquité. Le médecin grec Hippocrate (vers 460 av. J.-C. – vers 377 av. J.-C.) aurait décrit la survenue de troubles cutanés et digestifs secondaires à la consommation de lait de vache.

2. L'intolérance au lait de vache

Le lait de vache est la denrée la plus fréquemment en cause chez le jeune nourrisson lorsque qu'il reçoit un régime lacté prédominant. L'intolérance au lait de vache se manifeste essentiellement dans la population infantile par une gastro-entéropathie et des symptômes à type de vomissements, diarrhées et coliques. Cette réaction est induite par une forte exposition aux antigènes du lait de vache. En revanche, elle ne fait pas intervenir les anticorps IgE (95).

3. L'intolérance au lactose

Le lactose est le principal glucide du lait de vache avec une teneur moyenne de 4,5 g / 100 ml (73). On le trouve également dans les produits laitiers dérivés à différentes concentrations. L'intolérance au lactose implique le métabolisme après ingestion d'un aliment sans mettre en jeu le système immunitaire. C'est une pathologie largement répandue et qui se manifeste plus volontiers au sein de la population adulte.

Ce disaccharide est digéré par une enzyme, la lactase, normalement produite par l'intestin. Elle décompose le lactose en une molécule de glucose et une molécule de galactose alors facilement absorbés par l'intestin. L'intolérance au lactose est le plus souvent causée par un déficit en lactase (98). On distingue l'intolérance causée par une alactasie congénitale, l'intolérance transitoire faisant suite à une infection ou une altération de l'épithélium intestinal. Le dernier type, le plus fréquent, est associé à une diminution physiologique et dans

des proportions variables de l'activité de la lactase (98). Chez certains sujets, l'hypolactasie peut alors générer une intolérance au lactose et des effets indésirables. Il existe différents degrés de sensibilité au lactose.

La symptomatologie de l'intolérance au lactose dépend aussi de la quantité ingérée (98). Le lactose qui n'est pas complètement digéré parvient dans le côlon où il est fermenté par des bactéries. Les symptômes relèvent de la sphère digestive : flatulences, ballonnement abdominal, douleurs abdominales et diarrhées (95) survenant entre 30 minutes et 2 heures après la consommation alimentaire. L'ingestion de petites quantités de lait reste possible ainsi que la consommation de fromages affinés, yaourts et produits laitiers fermentés.

L'allergie aux protéines de lait de vache et l'intolérance au lactose sont deux pathologies bien distinctes malgré des symptômes digestifs communs qui rendent le diagnostic différentiel difficile (98).

III. L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une allergie alimentaire. Elle correspond à la survenue de manifestations cliniques secondaires à une réponse anormale du système immunitaire suite à l'ingestion de protéines de lait de vache (PLV). C'est une affection fréquente du nourrisson et du jeune enfant puisque ces protéines sont les premières ingérées. L'allergénicité d'une protéine alimentaire dépend du terrain génétique, également de la structure de la chaîne polypeptidique (notion d'épitopes). Certains facteurs environnementaux sont aussi relatés comme pouvant moduler le phénomène allergique.

1. Epidémiologie de l'APLV

L'APLV est la première allergie à survenir et l'une des allergies les plus fréquentes au cours de l'enfance derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et au poisson (99). C'est une affection apparaissant principalement dans la première année de vie, au moment du sevrage et des premiers contacts avec des protéines non humaines.

L'APLV était une maladie rare avant les années 1950 – 1960 (100). Dans les pays développés, l'augmentation rapportée de l'incidence de la maladie après 1960 chez les jeunes enfants pourrait notamment s'expliquer par une augmentation de la consommation des substituts du lait maternel formulés à base de lait de vache et la diminution concomitante de l'allaitement au cours de cette période (100). Cependant, de nombreux autres facteurs

pourraient être impliqués dans la survenue d'une APLV, avec une prédominance plus ou moins importante.

L'épidémiologie des allergies alimentaires est délicate à étudier. La prévalence de l'APLV varie considérablement dans la littérature en raison des différents modes de recrutement des études cliniques, de l'âge des populations et des critères diagnostiques retenus (101). La prévalence a été estimée entre 2 et 7,5 % dans la population générale (102) (103). En France, la prévalence cumulée de l'allergie au lait de vache a été estimée à 1,1 % chez les enfants scolarisés âgés de 2 à 14 ans (99). Une prévalence de l'ordre de 2,5 % est généralement retrouvée (104). L'incidence est de 2 à 3 % au cours de la première année de vie (0,3 à 7,5 % de la population pédiatrique selon les études) dans les pays développés selon des statistiques danoises (105). Chez l'enfant exclusivement allaité au sein, l'incidence de l'APLV est d'environ 0,5 % (97) avec des manifestations allergiques faibles à modérées.

L'allergie aux protéines de lait de vache est une maladie de bon pronostic du fait de la maturation progressive du système immunitaire intestinal de l'enfant et de l'acquisition d'une tolérance aux protéines laitières. Dans la majorité des cas, l'évolution naturelle se fait vers le développement d'une tolérance chez les enfants entre 1 et 3 ans : environ 50 % d'ici l'âge de 1 an, > 75 % à l'âge de 3 ans et > 90 % à l'âge de 6 ans (106). Selon Høst, 8 % des cas persistent entre 5 et 10 ans. Quelques formes résistantes et sévères liées à une allergie à la caséine ou associées à des allergies respiratoires sont rapportées.

2. Place du terrain atopique familial dans l'APLV

La propension à développer un type de réponse immunitaire est génétiquement déterminée (107). Bien que la tendance à développer une maladie allergique soit héréditaire, la maladie se manifeste nécessairement après une première sensibilisation à l'allergène alimentaire. Un nouveau-né est dit « à risque allergique » lorsque ses parents et / ou ses frères et sœurs présentent également une maladie allergique confirmée. Chez un enfant, le risque de développer une maladie atopique est faible, d'environ 5 à 10 % en l'absence de parents allergiques. Ce risque est de 30 à 50 % en présence d'un parent allergique. Si deux membres de la famille immédiate (les deux parents, ou un parent et un frère ou une sœur) souffrent d'une maladie allergique, ce risque est subséquent plus élevé de l'ordre de 40 % à 60 % (91) (107).

Les enfants d'ascendance atopique présentent eux-mêmes un risque d'APLV plus important « évalué à 2,3 chez les enfants issus de deux parents atopiques ou d'un parent atopique avec un premier enfant atopique » (108).

3. Notion d'épitopes

Le potentiel allergénique d'une protéine est généré par des portions limitées de la chaîne polypeptidique capables de déclencher des réactions du système immunitaire et appelées épitopes ou déterminants antigéniques. Ce sont des régions immunologiquement actives d'un immunogène reconnues par le paratope d'un anticorps. Ces peptides de petite taille d'environ une quinzaine de résidus d'acides aminés en moyenne sont étroitement impliqués dans l'allergénicité de la protéine entière chez le sujet allergique (96). Les propriétés de résistance au traitement thermique caractérisent les épitopes thermostables. Les épitopes peuvent être continus ou discontinus. La structure tridimensionnelle joue un rôle important dans l'allergénicité d'une protéine avec des épitopes dits conformationnels qui correspondent à la configuration spatiale de la chaîne polypeptidique ou au rapprochement de séquences peptidiques dans l'espace. Des épitopes dits linéaires ou séquentiels correspondent à un enchaînement d'acides aminés pouvant aussi générer des phénomènes d'hypersensibilité. De façon très sommaire, la réduction de l'allergénicité d'une protéine alimentaire peut s'obtenir soit par un traitement thermique soit par un traitement enzymatique. Le traitement thermique engendre un déploiement de la protéine et de fait une disparition des épitopes de conformation en dégradant la structure spatiale pour peu que la protéine soit thermosensible. Une hydrolyse enzymatique spécifique réduit la taille moléculaire de la chaîne polypeptidique en détruisant la plupart des épitopes immunogéniques. L'hydrolyse spécifique complétée par un traitement thermique dénature les protéines de par la perte de leur structure tertiaire (108).

4. Les allergènes du lait de vache

L'expression ultime de la sensibilisation allergique nécessite une réexposition à l'antigène. Le lait de vache contient de 30 à 35 g de protéines par litre. L'action d'une chymosine ou l'acidification du lait à un pH de 4,6 permet d'obtenir deux fractions : le lactosérum contenant environ 20 % de protéines, et le coagulum (c'est-à-dire la fraction solide après le caillage du lait) qui contient les caséines comptant pour environ 80 % des protéines du lait.

Le lait contient un grand nombre de protéines diverses, une trentaine, et toutes peuvent se révéler être à l'origine de manifestation allergique (109) même celles présentes en petites quantités comme la lactoferrine. Chaque protéine allergisante porte de multiples épitopes de conformation et séquentiel (108). La fraction protéique du lactosérum contient des protéines globulaires : β -lactoglobuline (10 %) qui n'a pas d'équivalent dans le lait humain, α -lactalbumine, des immunoglobulines bovines et l'albumine bovine sérique. Dans le coagulum, la fraction de caséines comprend quatre protéines $\alpha s1$, $\alpha s2$, β et κ -caséines qui sont les plus abondantes (106). Ces protéines ont fait l'objet d'un séquençage.

Tableau 11. Allergènes identifiés du lait de vache et leur poids moléculaire

		kDa	Concentration g / L
Lactosérum (20 %)	β -lactoglobuline	18,3	3 – 4
	α -lactalbumine	14,2	1 – 1,5
	Immunoglobulines	150	0,6 – 1,0
	Albumine bovine sérique	66,3	0,1 – 0,4
Caséine (80 %)	α s1, α s2, β et κ -caséines	19 – 25,2	27 - 34

Adapté de WAL, J.-M. (109).

La β -lactoglobuline et les caséines sont le plus souvent impliquées dans l'allergie aux protéines de lait de vache. La β -lactoglobuline est le principal allergène du lait de vache (109) reconnue par 68 % des patients souffrant d'une APLV. La β -lactoglobuline est relativement résistante à l'hydrolyse acide ainsi qu'aux protéases lors de la digestion (97) (109) augmentant la probabilité que des fragments intacts soient absorbés par la muqueuse intestinale et agissent comme antigènes. Toutefois, la relation en ce sens n'est pas si évidente car la protéolyse peut révéler des épitopes masqués augmentant l'allergénicité de la protéine (97). La β -lactoglobuline du lait de vache peut être détectée dans le lait maternel.

Les caséines entières sont reconnues par 66 % des patients souffrant d'une APLV et sont impliquées majoritairement dans les formes résistantes de l'allergie. Ce sont des protéines relativement stables vis-à-vis du chauffage mais étant peu structurées, elles sont significativement altérées par l'action des protéases et carboxypeptidases. L'intensité des traitements thermiques en production industrielle pourrait notamment expliquer l'augmentation des cas d'APLV aux caséines (110).

5. Voies de sensibilisation aux protéines du lait de vache

La sensibilisation aux protéines de lait de vache peut se faire *in utero* ou par le biais du lait maternel avec le passage et l'ingestion de protéines natives (111) ou encore par voie digestive en situation où l'allaitement n'est pas exclusif (97).

1. Sensibilisation *in utero*

Les protéines du lait de vache apportées par le régime alimentaire de la mère sont capables d'atteindre le fœtus selon deux voies physiologiques : des antigènes peuvent être transmis à travers le placenta par l'intermédiaire d'IgG maternelles ou via le liquide amniotique. Or, on observe pendant la vie fœtale un déséquilibre physiologique dans la balance des lymphocytes T entre Th1 et Th2. La sensibilisation du fœtus aux PLV s'explique par une augmentation de l'activité des Th2. Chez les nourrissons non atopiques, cette prédominance disparaît progressivement dans les 6 mois laissant place à la tolérance. Chez les atopiques, la population de Th2 s'amplifie, ce qui augmente la probabilité d'une réaction allergique médiée par les IgE (Denis, 2011).

La sensibilisation *in utero* est possible plus particulièrement à partir de la 22^{ème} semaine de grossesse (111) : des protéines d'origine alimentaire peuvent alors être décelées dans la circulation fœtale et le liquide amniotique. Des IgE spécifiques aux protéines du lait de vache peuvent être détectées dans le sang du cordon (111). En effet, le fœtus est apte à synthétiser des IgE spécifiques des PLV dès la 11^{ème} semaine de vie (Denis 2011).

2. Sensibilisation par le lait maternel

Au cours de la digestion chez l'adulte, la majeure partie des protéines alimentaires sont dégradées en acides aminés libres ou en oligopeptides détruisant une majorité des épitopes immunogéniques (97). Néanmoins, une petite proportion de protéines ou de peptides du lait de vache peuvent franchir la barrière intestinale et se retrouver dans le plasma avant d'être captée et sécrétée dans le lait maternel. La synthèse des protéines du lait maternel se fait essentiellement à partir des acides aminés libres du sang mais l'existence d'une « voie de transfert transcellulaire » (97) au niveau de la glande mammaire permettrait d'appréhender le passage de macromolécules protéiques ou de petits fragments directement du sang au lait de la mère. Chez le nourrisson en bonne santé, l'immaturité de la muqueuse intestinale à cet âge autorise le passage des molécules antigéniques et ainsi à la production d'anticorps de type IgG et IgA favorisant l'acquisition d'un état de tolérance.

Le rôle dans le lait maternel humain de protéines bovines natives ou partiellement hydrolysées et de peptides est encore incertain et fait l'objet de recherches afin de mieux comprendre leur implication dans l'APLV (111). La β -lactoglobuline est le principal allergène dans le cas d'une sensibilisation chez le nourrisson exclusivement allaité, cependant d'autres protéines du lait de vache passent dans le lait maternel (97) (111). Le lait maternel reste

toutefois l'alimentation de choix pour les nouveau-nés au regard de ses multiples avantages. Chez l'enfant allaité, l'incidence de l'APLV n'est par ailleurs que de 0,5 % (97). La prise en charge d'une APLV chez le nourrisson strictement allaité est généralement simple et consiste en une élimination totale du régime alimentaire de la mère de tous les produits laitiers tels que le lait, les laitages, les fromages, le beurre, la crème fraîche et tous les produits industriels en contenant.

3. Sensibilisation par la voie digestive

Le tube digestif offre une très grande surface d'échanges avec l'extérieur, notamment pour l'absorption des nutriments qui peut être réalisée au niveau de toutes ses muqueuses. Il sert aussi de barrière complexe à la fois mécanique et physicochimique. La muqueuse intestinale abrite également un microbiote intestinal composé d'une très grande quantité de micro-organismes commensaux tolérés par le système immunitaire de l'hôte sain et permettant une protection contre les divers agents potentiellement pathogènes pour la santé humaine (112). Au cours des premiers mois de vie, l'immaturité du système immunitaire et de la muqueuse intestinale engendrent une moindre efficacité de la barrière digestive. C'est vers l'âge de 3 ans que le microbiote se densifie et accueille de nouvelles espèces. Une stimulation du système immunitaire digestif débute alors. La composition immature du microbiote intestinal infantile pourrait agir sur la survenue d'allergies alimentaires.

L'administration de préparations infantiles à base de lait vache à la naissance favorise également la sensibilisation aux protéines du lait de vache (97). Au cours du séjour en maternité, un biberon de lait infantile est donné chez 20 à 60 % des nourrissons allaités (97) en cas de difficulté supposée ou réelle à allaiter. Dans la majorité des cas, l'aliment déclencheur d'une APLV est une formule infantile à base de lait de vache ou une préparation hypoallergénique (113). L'intervalle libre de plusieurs semaines entre la stimulation antigénique initiale et la consommation de protéines de lait de vache au cours du sevrage aurait pour effet de perturber les processus d'acquisition de la tolérance alimentaire (114).

6. Présentations cliniques de l'APLV

L'allergie alimentaire est définie par la survenue de manifestations cliniques reproductibles au cours d'une réponse anormale et exagérée du système immunitaire faisant suite à l'ingestion d'un allergène alimentaire.

L'APLV est responsable d'une multitude de symptômes non spécifiques et au caractère transitoire selon le mécanisme pathogénique sous-jacent. Les symptômes affectent le tractus digestif, la peau et le tractus respiratoire (99).

Les signes cliniques apparaissent précocement, souvent avant l'âge de 6 mois (113) et rarement après 12 mois (105). Les symptômes se développent généralement dans la semaine après l'introduction des protéines de lait de vache dans la ration alimentaire du nourrisson (105) et témoignent d'une sensibilisation *in utero* ou au cours de l'allaitement. L'absence de symptôme pathognomonique de l'allergie aux protéines de lait de vache (111), le caractère « banal » des symptômes (115) et la grande variété des tableaux cliniques rendent le diagnostic difficile. Les signes de l'APLV sont fréquemment associés à des états classiquement rencontrés chez le jeune enfant : pleurs, régurgitation, constipation, etc.

La majorité des patients présente deux symptômes ou plus affectant au moins deux organes. Les symptômes gastro-intestinaux sont les plus fréquents (50 à 60 %), suivis de symptômes cutanés (10 à 40 %) et de réactions touchant l'appareil respiratoire (20 à 30 %) (105) (111). Les symptômes peuvent survenir de quelques minutes à une heure après ingestion de l'allergène (réactions immédiates principalement IgE médiées) ou après une heure (réactions retardées impliquant rarement les IgE). Les symptômes peuvent parfois être différés de plusieurs semaines, jusqu'à 24 voire 36 semaines (113). La forme non IgE médiée est prédominante chez le nourrisson (115). L'APLV non IgE dépendante présente une symptomatologie dominée par une chronicité de signes digestifs aspécifiques et de l'eczéma (116). Une combinaison de réactions immédiate et différée au même allergène peut survenir chez un patient. Les deux formes d'allergie peuvent être d'intensité légère à modérée ou bien sévère nécessitant une prise en charge urgente en milieu hospitalier (115).

1. Manifestations gastro-intestinales

Les symptômes allergiques gastro-intestinaux peuvent être exclusivement médiés par les IgE, partiellement IgE médiés ou exclusivement à médiation cellulaire. Indépendamment du mécanisme immunologique sous-jacent, les symptômes sont de nature très similaire mais varient généralement selon leur moment d'apparition, leur sévérité et persistance. La symptomatologie de l'APLV non IgE médiée est dominée par les réactions digestives.

Les manifestations digestives peuvent être dues à une inflammation, à une dysmotilité ou à une combinaison des deux (117). Le premier signe est un prurit et un gonflement des lèvres couramment observé notamment au cours du test de provocation par voie orale. Il peut

également apparaître une dysphagie, une altération de la motilité œsophagienne, des vomissements et régurgitations, des douleurs abdominales, des coliques sévères et une constipation persistante souvent avec des anomalies périanales (117).

La classification sémiologique des signes gastro-intestinaux distingue trois grands types de réactions (108) secondaires à l'ingestion de l'allergène. Une association des mécanismes immunologiques les uns aux autres est possible (108) :

- Des réactions d'hypersensibilité immédiates IgE médiées avec la survenue de nausées, vomissements et douleurs abdominales ;
- Des réactions à médiation cellulaire responsables d'une entéropathie à type de colite inflammatoire ou d'entérocolite avec diarrhée associée ou non à une malabsorption intestinale (atrophie villositaire), de rectorragies, de vomissements et ballonnements abdominaux. La perte de poids ou un retard de croissance sont aussi rapportés (102) ;
- Enfin, des atteintes gastro-intestinales à éosinophiles IgE ou non IgE médiées à type d'œsophagite (EoE), de gastro-entérite (EG), de colites (EC) allergiques se caractérisant par une infiltration de la muqueuse intestinale avec un nombre anormalement élevé de polynucléaires éosinophiles et une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal (108). Un tableau clinique affectant le tube digestif et des troubles de l'oralité alimentaire sont le plus fréquemment rapportés (102). En présence d'une œsophagite, les symptômes sont un reflux gastro-œsophagien (RGO) « rebelle aux traitements usuels » (108), des régurgitations, une dysphagie et une perte de poids. Un lien entre RGO pathologique et APLV a été démontré (108) et chez 16 à 42 % des enfants avec des antécédents de RGO, des signes et symptômes d'une APLV sont retrouvés (102).

Peu connu mais non exceptionnel, le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à un ensemble de réactions essentiellement digestives. Il s'agit d'une hypersensibilité alimentaire non IgE médiée. Suite à l'ingestion de l'aliment incriminé, la forme aiguë entraîne un accès de vomissements dans les quatre heures, un état de malaise général sans signe cutané. Parfois, une diarrhée survient plus tardivement. Le traitement consiste en un remplissage vasculaire et l'administration de corticoïdes intraveineux en milieu hospitalier. La forme chronique est plus trompeuse : agitation, RGO, retard de croissance.

Ces présentations cliniques sont un mode de révélation relativement rare de l'APLV non IgE médiée. En général, le tableau clinique correspond à des symptômes digestifs chroniques non spécifiques (116). Une irritabilité, des troubles du sommeil, une perte de poids avec diarrhée associée et une mauvaise croissance staturo-pondérale sont souvent associés.

2. Manifestations cutanées

Au cours de la petite enfance, des éruptions cutanées peuvent survenir. Il s'agit de manifestations non spécifiques apparaissant après une sensibilisation aux protéines de lait de vache. Les plus courantes comprennent des rougeurs, une acné du nourrisson, des croûtes de lait, un érythème fessier. D'autres symptômes à type d'eczéma sévère peuvent apparaître au cours de l'allergie alimentaire. L'urticaire aiguë révèle davantage une manifestation d'anaphylaxie (108). La dermatite atopique est un trouble mixte dépendante des IgE et à médiation cellulaire. L'APLV pourrait être présente chez au moins 50 % des enfants avec une dermatite atopique (108). C'est une forme d'eczéma se manifestant par un prurit intense associé à des poussées eczémateuses et une sécheresse de la peau en dehors des zones atteintes. L'association entre la dermatite atopique et l'APLV est encore mal caractérisée. Toutefois, chez certains jeunes enfants il existe une relation causale entre son apparition et la sévérité des lésions cutanées (102). Plus le nourrisson est jeune et / ou les signes de dermatite atopique sont importants, plus l'allergie alimentaire impacte l'apparition et l'aggravation des lésions cutanées. Une polyallergie alimentaire associant APLV et allergie à l'œuf, blé et / ou arachide (108) est souvent en cause.

La consommation de lait ou le contact cutané avec des protéines du lait de vache déclenchent de telles réactions cutanées. Un retentissement sur la courbe de croissance, des pleurs et des troubles du sommeil sont aussi associés (99).

3. Manifestations respiratoires

Les manifestations allergiques de la sphère respiratoire à type de rhinite, toux chronique et asthme sont moins fréquemment rencontrées car davantage liées aux pneumallergènes plutôt qu'à une sensibilisation par un allergène alimentaire. La place éventuelle du lait dans ces réactions est inconnue (108). Dans l'APLV IgE médiée, les symptômes aigus respiratoires à type de prurit nasal, obstruction nasale, rhinorrhée et éternuements surviennent chez 70 % des enfants avec un test de provocation par voie orale positif (118). Les formes chroniques

asthmatiques avec des sifflements respiratoires, une toux et une dyspnée impliquent des mécanismes IgE dépendant et cellulaire. Un risque significatif d'otite moyenne récurrente chez le jeune enfant (111) est également décrit.

4. Manifestations générales ou anaphylactiques

L'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère de l'APLV et touche 0,8 % à 9 % des patients avec un diagnostic confirmé d'APLV. La réaction anaphylactique peut engager le pronostic vital de l'enfant. Il s'agit d'une manifestation précoce survenant dans les minutes ou l'heure suivant l'ingestion du lait (108). Plus la réaction est précoce, plus elle est sévère et donc à risque mortel. Les symptômes allergiques peuvent être localisés avec un syndrome oral et des vomissements suivis de diarrhée. Des réactions généralisées avec prurit, urticaire, œdème de Quincke, une atteinte multi-organes voire un syndrome d'anaphylaxie sont observés dans des formes sévères. Le lait de vache serait responsable de près de 11 % des réactions anaphylactiques fatales (118).

L'APLV peut donc se présenter sous une variété de symptômes peu spécifiques et ces symptômes sont différents selon le mécanisme immunologique en cause, qu'il s'agisse d'une réaction allergique IgE médiée, non IgE médiée ou mixte. La symptomatologie clinique de l'APLV est largement dominée par les signes digestifs et la dermatite atopique, le plus souvent secondaires à des mécanismes non IgE dépendants.

Tableau 12. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de lait de vache

Manifestations anaphylactiques

- Syndrome oral
- Modérées : urticaire, vomissement, rhinite, œdème
- Sévères : bronchospasme, hypotension, collapsus

Manifestations digestives

- Rectorragies
- Nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien
- Œsophagite, hématurie
- Anorexie, refus d'alimentation
- Douleurs abdominales, coliques du nourrisson

- Ballonnements, gaz
- Diarrhée chronique, constipation sévère
- Irritabilité, troubles du sommeil
- Cassure de la courbe de poids

Manifestations cutanées

- Urticaire
- Dermatite atopique

Manifestations respiratoires-ORL

- Rhinite, toux chronique
- Asthme du nourrisson
- Otites séreuses, otites moyennes aiguës résistantes aux traitements

D'après DE BOISSIEU D. Allergie aux protéines du lait de vache. *Réalités Pédiatriques* 2013.

7. Les conséquences nutritionnelles de l'APLV

L'allergie alimentaire peut avoir un profond impact sur la qualité de vie au quotidien des patients et de leur entourage entraînant entre autres un manque de sommeil, un stress en réaction aux pleurs et à la souffrance de l'enfant. Cet impact provient à la fois de la détresse causée par les symptômes de l'allergie alimentaire et la nécessité de vigilance permanente pour exclure les allergènes.

L'impact nutritionnel de l'APLV varie considérablement dans son expression et son intensité mais doit être systématiquement évalué (119) (120). Le diagnostic de l'APLV souvent retardé augmente le risque de sous-nutrition. Les conséquences dépendent notamment de la persistance et de l'étendue du phénomène inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale qui peut conduire à une réduction plus ou moins prononcée de l'absorption des nutriments et / ou à une augmentation des besoins nutritionnels. La fréquence et l'intensité des symptômes de l'APLV comme les régurgitations, les vomissements ou les diarrhées peuvent causer d'autre part une diminution de la prise alimentaire et de fait un déficit hydrique et en nutriments (120). Une anémie ferriprive peut révéler une APLV (119). Le refus alimentaire complique le risque de carence nutritionnelle. L'APLV chez le nourrisson peut être à l'origine d'un retard de croissance en l'absence de substitut adéquat (96).

Le capital osseux de l'adulte se constitue pour l'essentiel au cours de l'enfance et de l'adolescence. Les apports calciques en période de croissance doivent donc permettre

d'assurer une minéralisation maximale de l'os avant l'âge adulte. Les enfants souffrant d'APLV sont à risque de consommer une plus faible quantité de calcium que celle recommandée (106). Or, un apport calcique insuffisant est associé à une diminution du remodelage osseux. D'autre part, la diminution des apports caloriques et en nutriments semble compromettre l'acquisition du pic de masse osseuse affectant de façon négative la santé osseuse (120). Le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie recommande de garantir un apport calcique adéquat quotidiennement chez l'enfant allergique aux protéines du lait de vache, au mieux avec des sources alimentaires (Annexe 1).

Le régime d'éviction consistant à supprimer totalement l'allergène est à la base du traitement des allergies alimentaires. Toutefois, comme la maladie, il est à risque pour l'état nutritionnel et la croissance staturo-pondérale de l'enfant. Une dénutrition peut signer un régime non contrôlé, inadapté ou excessif (119). En cas de polyallergie et d'évictions multiples, le risque de déficience nutritionnelle à cet âge devient critique (121). Une substitution inappropriée comme l'utilisation d'un hydrolysât poussé de protéines de lait de vache chez un enfant intolérant à ces préparations provoque une stimulation antigénique continue et une inflammation persistante à bas bruit (120). Le retentissement à long terme des carences nutritionnelles est peu connu (119). En conséquence la prise en charge et le suivi diététique de l'enfant doivent entre autres garantir une croissance adéquate et un apport des nutriments essentiels.

IV. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'APLV

La stratégie d'exploration d'une allergie alimentaire a pour objectifs de confirmer qu'il s'agit bien d'une allergie, d'établir un pronostic et enfin de rechercher d'éventuelles réactions croisées. L'APLV peut être responsable de réactions immédiates ou retardées. L'imputabilité n'est pas toujours évidente et est facilement évocable devant une clinique immédiate après la prise de biberons lorsque le lait est encore l'aliment unique. Elle devient plus difficile face à des symptômes chroniques digestifs ou cutanés. Le diagnostic devient également plus laborieux dès lors que l'enfant a une alimentation diversifiée. Quel que soit le mécanisme pathologique en cause, « la démarche diagnostique doit suivre une procédure logique » (122) et il importe de déterminer si l'APLV est IgE médiée ou non. Le diagnostic repose sur plusieurs éléments complémentaires : un interrogatoire et un examen clinique, des tests cutanés, des dosages biologiques et des tests de provocation. Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'établir ou réfuter avec certitude un diagnostic d'APLV (108).

L'exploration d'une APLV dépendante des IgE associe des tests cutanés (*prick tests*) et un dosage des IgE spécifiques (119). Les tests épicutanés ou *patch-tests* sont indiqués en cas d'allergie non IgE dépendante. Ces différents outils objectivent une sensibilisation face à une APLV évoquée cliniquement. Le diagnostic de certitude est posé par une épreuve d'éviction et de provocation orale aux protéines du lait de vache (119) quelle que soit la forme immunologique.

Tableau 13. Tests d'exploration d'une APLV évoquée cliniquement

Tests d'exploration	APLV IgE médiée	APLV non IgE médiée
Test cutané (<i>prick test</i>)	+	-
Dosage IgE spécifiques	+	-
Test épicutané (<i>patch-test</i>)	-	+
Régime d'éviction d'épreuve	+	+
Test de Provocation Orale (TPO)	+ *	+

* Pour une suspicion d'APLV IgE médiée, il est inutile, voire dangereux de faire un TPO pour confirmer le diagnostic si la réaction initiale était d'emblée sévère (117).

1. Les éléments cliniques du bilan allergologique

1. Histoire clinique de l'allergie

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire oriente le bilan allergologique. Il a pour objectif de définir précisément les réactions pathologiques, les conditions de survenue des manifestations allergiques et leurs relations éventuelles avec l'alimentation (96). Pour identifier le caractère allergique d'un symptôme il faut aussi s'attacher à la recherche d'antécédents familiaux de maladies atopiques. La propension à développer une allergie alimentaire est en grande partie génétiquement déterminée. 12 % des enfants développeront une maladie allergique en l'absence d'antécédents familiaux d'allergie, 30 à 50 % dans le cas où un seul parent est allergique et jusque 60 à 80 % des enfants dans une histoire où les deux parents souffrent

d'allergies (107). Les facteurs étiologiques sont aussi intéressants à considérer : unité de temps, unité de lieu, la chronologie précise de déclenchement des réactions. L'APLV est une maladie systémique, la suspicion d'allergie alimentaire est plus forte si deux symptômes ou plus apparaissent et lorsque deux organes ou plus sont touchés (105), en l'absence d'autre cause. Les manifestations non liées aux IgE sont plus difficiles à constater car d'apparition retardée et les symptômes plus insidieux. La recherche de manifestations allergiques autres qu'alimentaires est essentielle.

L'examen clinique évalue l'état staturo-pondéral ainsi que l'intégrité des organes cibles. Il oriente le choix des examens paracliniques nécessaires (96).

Enquête alimentaire (96)

En complément de l'interrogatoire, le journal alimentaire ou « enquête catégorielle alimentaire » permet de retracer la consommation alimentaire pendant une à trois semaines et les conditions de survenue des réactions indésirables. Les étiquetages des aliments sont importants pour identifier des allergènes « masqués » dans les produits industriels. Enfin, l'enquête alimentaire contribue à vérifier l'équilibre nutritionnel.

Score des symptômes liés à l'allergie aux protéines de lait de vache

Le CoMiSS[®] (*Cow's milk-related symptom score*) est un score basé sur les principaux symptômes liés à l'APLV. Il quantifie le nombre, la sévérité et la combinaison des manifestations susceptibles d'être liées à l'APLV : inconfort, symptômes gastro-intestinaux, respiratoires et dermatologiques afin d'établir une possible relation de cause à effet. L'objectif est d'aboutir à un diagnostic initial plus précoce et d'éviter les cas de sur ou sous-diagnostic. Il peut aussi être utilisé pour évaluer et quantifier l'évolution des symptômes. Cet outil ne remplace pas un test de provocation orale et son intérêt devra être évalué dans une étude prospective randomisée (123).

2. Les tests cutanés à lecture immédiate

Il existe des tests de laboratoire pour identifier l'aliment responsable d'une allergie alimentaire. En cas de suspicion d'allergie IgE médiée, un *skin prick test* (SPT) au lait de

vache est effectué. Il s'avère utile même en cas de réactions retardées. Un SPT négatif n'exclut pas une allergie IgE médiée, il est alors nécessaire d'effectuer un test de provocation orale (TPO) (124). Le *prick test* est une méthode rapide, non invasive, « très spécifique » et d'interprétation facile. La reproductibilité n'est pas parfaite en particulier chez les nourrissons, même avec une histoire clinique évocatrice (124).

En l'absence d'extraits allergéniques d'origine bovine autorisés (lait de vache), les tests cutanés sont réalisés avec de la caséine standardisée (Coopération Pharmaceutique Française) ou des aliments natifs comme le beurre qui présente par nature une faible teneur protéique. La formule lactée que consomme habituellement le jeune enfant peut aussi être employée. Il est à noter que les extraits commerciaux sont moins fiables que les aliments natifs (117). Les traitements antihistaminiques concomitants annulent la sensibilité du test, un arrêt au préalable est à prévoir. Chez le nourrisson avec une APLV, les allergènes majeurs sont testés en plus du lait : œuf, poisson, arachide, farine de blé, soja, moutarde et sésame.

Le *prick test* témoigne d'une sensibilisation IgE médiée en faisant réagir les mastocytes de l'épiderme au contact de l'allergène, il ne permet pas de différencier la sensibilisation de l'allergie effective (96). Il est réalisable dès le premier mois de vie (124), il y a peu de risque d'une réaction généralisée. Le principe repose sur une piqûre épidermique à travers une goutte d'allergène(s) déposée sur la peau du patient (96), de préférence au niveau du dos chez le nourrisson. La lecture est effectuée après 15 minutes. La positivité est définie par un diamètre d'induration supérieur de 3 mm et de 50 % du témoin positif (124) associée à un érythème périphérique. Un test cutané positif doit être confirmé par un TPO ou par une épreuve d'éviction. Un test cutané négatif n'exclut pas l'allergie alimentaire (96). La valeur prédictive positive (VPP) est essentielle en évaluant si l'enfant est réellement allergique à l'allergène testé et offre parfois la possibilité de s'affranchir d'un TPO. Le suivi de la taille des *prick tests* pourrait prédire le développement d'une tolérance au lait de vache (124).

3. Les tests épicutanés

Les tests épicutanés (*Atopy Patch Tests*) explorent l'hypersensibilité de type retardé à médiation cellulaire en reproduisant un eczéma (124). Ils sont réalisés après arrêt une semaine au préalable des thérapeutiques antihistaminiques et corticoïdes.

Il s'agit d'un test réalisé sous occlusion en déposant l'allergène dans des cupules Finn Chamber[®] placées sur la peau du dos au niveau de zones exemptes d'eczéma. Les cupules sont retirées à 48 heures et la lecture se fait 24 heures plus tard (124) par rapport à un témoin.

Les réactions positives vont d'un érythème simple à une association érythème, vésicules, et bulles. Le critère de positivité est la présence d'une induration et d'au moins sept papules à objectiver au regard de l'histoire clinique.

Cependant, la préparation des antigènes ne fait pas l'objet de standardisation. En outre, le protocole d'utilisation et l'interprétation restent longs et délicats. Les tests épicutanés ne sont pas recommandés en première intention dans les APLV non IgE médiées (117) en raison de la fréquence élevée de faux positifs et de faux négatifs. Ils sont utilisés en seconde intention, après les *prick tests* et le dosage des IgE, lors de manifestations retardées digestives ou cutanées exclusivement (124) afin d'augmenter l'identification de l'allergène alimentaire.

Enfin, il existe un patch-test, le Diallertest[®], commercialisé en officine de ville et non remboursé. Prêt à l'emploi, son fonctionnement est identique à celui du *patch test* et doit être expliqué aux parents par le pharmacien.

4. Diète d'élimination diagnostique et tests de provocation

L'éviction de l'allergène alimentaire suivie d'un test de provocation reste l'étalon-or du diagnostic de l'APLV (106) (113). Uniquement les tests de provocation rendent compte d'une allergie alimentaire et sont capables de la différencier d'une sensibilisation (96).

Le régime d'exclusion d'épreuve à visée diagnostique

Une éviction des protéines du lait de vache de l'alimentation du nourrisson ou de celle de la mère en cas d'allaitement doit être instaurée (117) si les données cliniques sont pertinentes et le diagnostic d'APLV probable. Les limites du test sont les situations d'allergies alimentaires multiples. La durée de la diète d'élimination doit être aussi courte que possible : de 3 à 5 jours face à des réactions cliniques immédiates (par exemple : un œdème de Quincke, des vomissements) jusqu'à 2 à 4 semaines chez des enfants présentant des réactions cliniques retardées (117). Un délai d'observation supplémentaire avec emploi d'une préparation à base d'acides aminés (FAA) est possible chez les enfants présentant des symptômes gastro-intestinaux persistants malgré l'utilisation d'une préparation d'hydrolysat poussé (HPP) ou de soja. Le régime d'exclusion d'épreuve à visée diagnostique ne doit pas être confondu avec le régime d'éviction thérapeutique mis en place plus longuement. Le TPO démontre l'allergie aux protéines de lait de vache et la réintroduction après un régime thérapeutique authentifie la tolérance à ces dernières (108).

Un rattrapage pondéral et statural fait suite à la disparition des symptômes digestifs (108). En l'absence d'amélioration de la clinique au cours du régime d'exclusion d'épreuve, l'APLV est peu probable et une autre étiologie est à rechercher. La survenue de symptômes lors de la réintroduction de l'aliment est un argument en faveur de l'allergie alimentaire (124).

Chez l'enfant allaité, la mère devra être encouragée à poursuivre l'allaitement tout en supprimant le lait et les produits laitiers de son régime alimentaire pour une durée de 3 à 14 jours généralement (117). Un suivi et des conseils diététiques sont nécessaires pour exclure les sources cachées de protéines laitières. En vue de prévenir les carences nutritionnelles (113), une supplémentation peut s'avérer utile notamment en calcium (1 g / jour) et vitamine D (800 UI). En cas de diversification, l'alimentation introduite doit être exempte de protéines de lait de vache.

Chez le nourrisson non allaité, une formule à hydrolyse extensive (HPP) sera prescrite en remplacement des formules à base de protéines de lait de vache. Chez les plus de 6 mois, une formule à base de protéines de soja est une option en cas de rejet possible de l'HPP en raison de leur amertume prononcée. En l'absence d'amélioration de la clinique après 2 semaines, une formule à base d'acides aminés (FAA) peut être utilisée avant d'investiguer une autre étiologie (106). Chez le nourrisson (allaité ou non) présentant des symptômes sévères ou à risque vital, une FAA peut être d'emblée utilisée (117).

Chez l'enfant de plus 2 ans, l'éviction des solides et des liquides contenant des protéines du lait de vache doit être stricte. Les protéines du lait de chèvre et de brebis doivent être strictement évitées en raison de la forte réactivité croisée avec les protéines laitières bovines (117). En cas de suspicion de polyallergie alimentaire chez des enfants très atopiques, une alimentation exclusive avec une FAA peut être envisagée pour permettre une amélioration clinique avant la réalisation d'un test de provocation orale.

Les tests de provocation aux aliments

Après une amélioration significative des symptômes au cours du régime d'éviction à visée diagnostique, la suspicion d'APLV doit être confirmée par un test standardisé de provocation orale (117). Il doit être réalisé dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques sévères comme des chocs anaphylactiques. Ce test constitue l'élément diagnostique clé en reproduisant les manifestations allergiques et prenant en compte la quantité d'aliment et son éventuelle cuisson (124). Peu de critères prédictifs permettent de prédire avec précision la survenue, la nature ou la gravité des manifestations.

Le test de provocation labiale est un test de contact de l'aliment incriminé avec la muqueuse jugale. Il est néanmoins de plus en plus abandonné en raison de sa faible sensibilité et spécificité (124).

Le test de provocation orale en double aveugle contre placebo (TPODACP) est l'examen de référence et le plus spécifique pour diagnostiquer une APLV (117). Dans cette situation, ni les professionnels de santé intervenant ni l'enfant ne sont au courant de la composition du produit testé : il peut s'agir de l'aliment incriminé ou d'un placebo. Les évolutions diagnostiques s'orientent vers le développement de techniques qui limitent les indications du TPO tout en gardant une sensibilité diagnostique adéquate.

Le TPO peut être réalisé en ouvert en cas de risque anaphylactique c'est-à-dire que le médecin et le patient sont informés de l'aliment délivré au cours du test. Dans le cas d'un TPO ouvert qui provoque des symptômes objectifs (par exemple, vomissements récurrents, obstruction bronchique, urticaire) corrélés aux antécédents médicaux et soutenus par un test IgE spécifique positif, le TPODACP n'est pas nécessaire (117).

Le TPO est réalisé avec une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou du lait de vache pasteurisé à partir de 12 mois (117). L'apport de lactose est à éviter. Le placebo est un aliment anallergique. Le premier volume administré de l'aliment à tester est plus faible que celui déclenchant habituellement une réaction. En l'absence de manifestations, des doses croissantes sont administrées toutes les demi-heures jusqu'à un volume adapté à l'âge de l'enfant (117). Un TPO positif permet de confirmer l'allergie alimentaire et de déterminer les doses réactogènes propres à chaque enfant, ce qui est essentiel pour définir le régime d'éviction (96). En outre, comme les personnes allergiques au lait de vache développent une tolérance au lait cuit avant le lait frais, l'utilisation de l'aliment cuit peut permettre d'identifier l'acquisition de la tolérance (113). Si le TPO est négatif, l'administration de protéines de lait de vache est poursuivie à domicile pour une durée minimale de 2 semaines afin de documenter une réaction tardive (117).

5. Le test de perméabilité intestinale

Principalement utilisé en présence de signes digestifs et ce afin d'évaluer la souffrance intestinale (108), il consiste en l'administration de mannitol et de lactulose. Le polyol a pour caractéristique de traverser facilement la muqueuse intestinale tandis que le disaccharide ne la franchit qu'en très faible quantité. Le rapport de l'excrétion urinaire des deux macromolécules est réalisé avant et après ingestion de l'aliment incriminé. L'augmentation de la perméabilité

intestinale en cas d'allergie alimentaire est objectivée par une diminution du rapport mannitol/lactulose (108) (125).

2. Les éléments biologiques du bilan allergologique

Les examens de laboratoire sont prescrits en seconde intention en complément des résultats des tests cutanés et permettent de confirmer le type IgE médié ou non de la réaction allergique. En l'absence de suspicion pour un allergène précis, le dosage des IgE sériques totales dépiste le terrain atopique chez le jeune nourrisson. Leur augmentation est un marqueur pronostique du risque de sensibilisation allergénique.

La biologie repose essentiellement sur la détection et le dosage des IgE sériques spécifiques par la méthode RAST (*Radioallergosorbant test*) (96). Le recours à ce test se justifie si les tests cutanés sont contradictoires avec l'histoire clinique ou en raison d'une dermatite atopique importante (108). Pour le lait de vache et ses protéines (α -lactalbumine, β -lactoglobuline, caséines), certains auteurs ont suggéré une valeur prédictive positive au-delà de laquelle il existe une probabilité de 95 % d'une réaction allergique immédiate (96). Néanmoins, le dosage des IgE spécifiques ne peut être recommandé en routine car le taux varie selon l'âge de l'enfant au moment du diagnostic et le tableau clinique (99) (114). La présence d'IgE spécifiques traduit une sensibilisation biologique IgE médiée aux protéines du lait de vache, l'allergie clinique étant prouvée avec les conclusions de l'interrogatoire ou le TPO à l'allergène. Il existe également une corrélation entre le taux d'IgE spécifiques et la positivité du TPO (99). Néanmoins, si l'anamnèse clinique et les tests cutanés sont concordants avec un taux d'IgE supérieur à la VPP, le TPO devient inutile voire dangereux (108). Le suivi dans le temps des concentrations en IgE sériques spécifiques permet de surveiller l'évolution de l'allergie (108) notamment en vue d'initier la diversification alimentaire. La positivité des IgE spécifiques peut donc présenter une dimension diagnostique voire pronostique. Leur négativité n'élimine pas cependant le diagnostic d'allergie alimentaire qui peut-être non IgE-dépendante (96). Pris isolément, ce test ne donne pas d'indication sur la dose seuil d'aliment qui déclenche des réactions (124).

D'autres stratégies existent afin d'identifier l'allergie alimentaire chez l'enfant dont l'approche moléculaire par technique *microarray* qui permet l'évaluation simultanée de plusieurs protéines individuelles en utilisant peu de sérum. L'intérêt réside en la détection des épitopes spécifiques du lait (99) pour mieux évaluer les poly-sensibilisations et les risques de réactions croisées, d'évaluer la sévérité des symptômes et moduler les conseils d'éviction

alimentaire (124). Les biopsies digestives peuvent mettre en évidence des lésions intestinales et une atrophie villositaire au cours de l'entéropathie digestive (108). En cas de lésion inflammatoire, un infiltrat d'éosinophiles peut exister mais la recherche d'une hyperéosinophilie est sans utilité pour le diagnostic d'une allergie alimentaire.

Figure 3. Arbre décisionnel pour le diagnostic d'APLV

D'après COUDERC, L., MOUTERDE, O., et MARGUET, C. Allergie aux protéines de lait de vache. *Archives de pédiatrie*, 2009, vol. 16, p. 12-13.

