

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

le 8 avril 2021, à POITIERS

Par Mademoiselle Margaux Nordlinger

née le 27/08/1992

**Traitements par substitution et immunothérapie
dans la prise en charge de l'allergie
aux protéines de lait de vache**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Docteur PINET-CHARVET Caroline, Physiologie

Madame le Docteur LOUINEAU Xuan Maily, Pharmacien

Directeur de thèse : Madame le Docteur PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences en Physiologie

LISTE DES ENSEIGNANTS



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



A
n
n
é
e

universitaire 2020-2021

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, Chimie Thérapeutique
- COUET William, PU-PH, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, Pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, Galénique
- PAGE Guylène, PU, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH Santé Publique
- SARROUILHE Denis, PU, Physiologie
- SEGUIN François, PU, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, Biochimie
- BODET Charles, MCU, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, Biophysique
- BRILLAUT Julien, MCU, Pharmacocinétique, Biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, Microbiologie
- CHARVET Caroline, MCU, Physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, Pharmacologie Fondamentale et Thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, Biologie Cellulaire et Moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, Biologie Végétale et Pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, Pharmacologie (HDR)

- HUSSAIN Didja, MCU, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, MCU, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, Biochimie
- TEWES Frédéric, MCU, Chimie et Pharmacochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, Hygiène et Santé Publique
- THOREAU Vincent, MCU, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, MCU, Chimie Analytique

Maîtres de Conférences Associés-officine

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, Epidémiologie et Santé Publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

À **Madame PINET-CHARVET Caroline**, que j'ai embarqué un beau matin dans l'épopée de l'allergie aux protéines de lait de vache. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'encadrer mon travail. La justesse de vos conseils et la pertinence de vos remarques ont su m'aider à orienter mes recherches et à structurer mon travail.

À **Monsieur FAUCONNEAU Bernard**, merci pour votre engagement et votre accompagnement dans l'évaluation de ces travaux.

À **mon amie Maily**, qui me fait l'honneur d'intégrer les membres de ce jury. Mon binôme depuis le début de la « saga pharmacie ». Toi qui as suivi chacun des rebondissements de ce travail, les dramas, les « panic room » et finalement la joie et le soulagement. Je repense à tes mots salvateurs qui ont su me remotiver au meilleur des moments. Une fois de plus, je marche dans tes pas, mais toujours main dans la main.

À **ma sœur, Camille**, qui sait déjà ô combien ses mots réconfortants et sa présence sont chers à mon cœur. Et qui a su, une fois encore, m'épauler tout au long de la rédaction de ce travail. Quand je doute, tu me rassures. Quand j'ai peur, tu m'apaises. Quand je réussis, tu souris avec moi.

À **mon frère, Guillaume**, qui continue inlassablement de faire briller chacun de mes pas. Cette énergie que tu me transmets au quotidien a permis de rendre plus douces ces longues heures de recherches passées le nez plongé dans de multiples études.

À **mes parents**, qui sont de véritables phares dans la tempête et qui ont toujours su m'aider à redresser la barre lorsque le navire commençait à prendre l'eau. Je vous remercie de m'avoir

accompagnée une fois de plus dans cette aventure, mon Vendée Globe à moi. Quelle chance également d'avoir pu étudier ce qui me plaisait et, grâce à vous, dans les meilleures conditions possibles. J'ai également une pensée particulière pour toi maman, qui a trouvé le courage d'allaiter la petite terreur que j'étais afin de me permettre de débiter dans la vie de la plus belle des manières.

À ma grand-mère, Mamie Monique, qui m'a donné très jeune le goût de l'écriture et de l'apprentissage. Et dire que les dissertations de français et de philosophie n'étaient qu'un préambule ! Merci pour la bienveillance dont tu as toujours fait preuve à mon égard.

À mon autre grand-mère, Maminou, qui suit pas à pas mon évolution. Depuis ma première audition d'altos jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours su être présente lors des moments importants de ma vie. Je garde en mémoire chacun de tes précieux conseils ainsi que ton soutien sans faille.

À ma tante, Tatie Lolo, qui a été la garante de ma santé mentale pendant cette longue période de sédentarité. Quel plaisir d'avoir pu régulièrement me défouler sur ton ring bordelais.

À mes très chères amies, Rita, Dede, Clem, Likette et Bibot, merci pour vos inlassables encouragements. Vous avez su avec habileté ponctuer ces longs mois de travail avec des moments plus festifs. Et, très sincèrement, je n'en attendais pas moins de vous. C'est toujours un immense plaisir de pouvoir me ressourcer en votre compagnie. J'ai une attention particulière pour toi ma Rita, ma confidente depuis plusieurs années maintenant. Ces échanges me sont si précieux.

À toutes ces personnes, qui de près ou de loin, ont croisé mon chemin au cours de la rédaction de ce travail. Vous qui m'avez confrontée à l'exigence et à la persévérance, je vous remercie.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES FIGURES	9
TABLE DES TABLEAUX	10
TABLE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 – L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE	15
<u>I – Le lait de vache</u>	<u>15</u>
I-1 Généralités	15
I-2 Les protéines allergisantes du lait de vache	16
<i>I-2-1 Caractéristiques des protéines</i>	<i>17</i>
<i>I-2-2 Les caséines</i>	<i>18</i>
<i>I-2-3 Les protéines du lactosérum.....</i>	<i>19</i>
I-2-3-1 Généralités sur le lactosérum	19
I-2-3-2 La β -lactoglobuline ou β -Lg.....	19
I-2-3-3 L' α -lactalbumine ou α -La	20
<i>I-2-4 Particularité des épitopes des allergènes du lait</i>	<i>20</i>
<u>II – L'allergie aux protéines de lait de vache</u>	<u>21</u>
II-1 Définitions	21
<i>II-1-1 La maladie allergique</i>	<i>22</i>
<i>II-1-2 L'allergie alimentaire</i>	<i>23</i>
<i>II-1-3 Les allergènes alimentaires</i>	<i>24</i>
<i>II-1-4 Le cas particulier de l'intolérance au lactose.....</i>	<i>24</i>

II-2 Définition de l'APLV	25
<i>II-2-1 Forme IgE médiée</i>	25
<i>II-2-2 Forme non IgE médiée</i>	26
II-3 Epidémiologie	26
II-4 Physiopathologie	27
<i>II-4-1 Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs</i>	27
II-4-1-1 L'APLV de type I	29
II-4-1-2 L'hypersensibilité de type II	29
II-4-1-3 L'APLV de type III (Réaction d'Arthus)	29
II-4-1-4 L'APLV de type IV	30
<i>II-4-2 Mécanismes de la réaction allergique</i>	30
II-4-2-1 Phase de sensibilisation	30
II-4-2-2 Phase active : « la réaction allergique »	31
<i>II-4-2-2-1 Forme IgE médiée.....</i>	<i>31</i>
II-5 Les signes cliniques	33
<i>II-5-1 Les manifestations gastro-intestinales</i>	34
<i>II-5-2 Les manifestations cutanéomuqueuses</i>	35
<i>II-5-3 Les manifestations respiratoires.....</i>	36
<i>II-5-4 Les manifestations généralisées et choc anaphylactique</i>	37
II-6 Les méthodes de diagnostic.....	38
<i>II-6-1 Interrogatoire et histoire clinique.....</i>	39
<i>II-6-2 Enquête alimentaire</i>	40
<i>II-6-3 Les tests allergologiques cutanés</i>	40
II-6-3-1 Le « prick test »	41
II-6-3-2 Le « patch test »	42
<i>II-6-4 Les tests biologiques : le dosage des IgE spécifiques</i>	44

<i>II-6-5 Le régime d'éviction d'épreuve.....</i>	45
<i>II-6-6 Les tests de provocation alimentaire</i>	46
II-6-6-1 Le test de provocation labial.....	46
II-6-6-2 Le test de provocation oral	47
<i>II-6-7 Conclusion</i>	48
PARTIE 2 – LES TRAITEMENTS DISPONIBLES A L’OFFICINE	51
<u>I – Le régime d'éviction thérapeutique.....</u>	51
I-1 L'allaitement maternel.....	51
I-2 Le choix du lait de substitution	52
<i>I-2-1 Les laits de protéines de lait de vache extensivement hydrolysés</i>	52
<i>I-2-2 Les hydrolysats d'acides aminés</i>	54
<i>I-2-3 Les préparations à base de protéines de riz</i>	56
<i>I-2-4 Le cas particulier des préparations à base de protéines de soja.....</i>	57
<u>II – Le traitement médicamenteux de la maladie allergique.....</u>	57
II-1 Traitement des symptômes aigus de l'allergie	58
<i>II-1-1 Les antihistaminiques</i>	58
<i>II-1-2 Les bronchodilatateurs.....</i>	58
<i>II-1-3 Les corticoïdes par voie générale.....</i>	58
II-2 Traitement de l'urgence	59
<i>II-2-1 L'adrénaline.....</i>	59
<i>II-2-2 Les bronchodilatateurs.....</i>	60
II-3 La trousse d'urgence	60
<u>III – L'accompagnement de la prise en charge de l'APLV par le pharmacien d'officine ...</u>	61
III-1 Éducation des parents dans le suivi de l'enfant allergique.....	61
III-2 Projet d'accueil individualisé	63

PARTIE 3 : LES PERSPECTIVES D'EVOLUTION	64
<u>I – L'immunothérapie allergénique</u>	<u>64</u>
I-1 La tolérance orale	65
I-2 L'intérêt thérapeutique de l'immunothérapie aux PLV	65
I-3 Les indications de l'immunothérapie aux PLV	66
I-4 L'immunothérapie par voie orale.....	67
<i>I-4-1 Analyse de plusieurs études menées sur l'ITO aux PLV</i>	<i>68</i>
I-5 L'immunothérapie par voie sublinguale.....	70
<i>I-5-1 Analyse d'études cliniques sur l'IT SL</i>	<i>71</i>
I-6 L'immunothérapie épicutanée.....	72
<i>I-6-1 L'exemple du Viaskin® Patch</i>	<i>72</i>
I-7 Conclusion	73
<u>II – Les probiotiques</u>	<u>74</u>
II-1 Définition.....	74
II-2 Intérêt des probiotiques.....	74
<i>II-2-1 En prévention des allergies</i>	<i>75</i>
<i>II-2-2 En cas d'APLV diagnostiquée.....</i>	<i>75</i>
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE.....	79
RESUME.....	90
SERMENT DE GALIEN	91

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration schématique d'une sous-micelle de caséine (a) et d'une micelle de caséine (b)	18
Figure 2 : Les différents mécanismes des manifestations cliniques d'hypersensibilité	21
Figure 3 : Illustration des différents types d'hypersensibilités	28
Figure 4 : Schéma représentant les phases de sensibilisation et de déclenchement dans le cadre de l'allergie IgE dépendante.....	32
Figure 5 : Arbre décisionnel en cas de suspicion d'une APLV associée à des manifestations cliniques immédiates	49
Figure 6 : Arbre décisionnel en cas de suspicion d'une APLV associée à des manifestations cliniques retardées	50
Figure 7 : Illustration représentant les différentes étapes de la gestion d'une réaction allergique	62

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Comparaison des différentes teneurs nutritionnelles du lait maternel et du lait de vache (moyenne).....	16
Tableau II : Composés protéiques du lait de vache	17
Tableau III : Les principales réactions allergiques en fonction du mécanisme immunologique	33
Tableau IV : Les différents tests allergologiques réalisables en fonction du type d'APLV.....	38
Tableau V : Critère de lecture des ATP émis par l' <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i> (ETFAD).....	43
Tableau VI : Conditions nécessaires à la réalisation d'un TPO	48
Tableau VII : Les Hydrolysats extensifs des protéines du lait de vache disponibles en officine	53
Tableau VIII : « Echelle de lait » de la réintroduction des protéines de lait de vache dans l'ITO	68
Tableau IX : Recueil de données concernant différentes études randomisées réalisées avec des enfants afin d'évaluer l'efficacité de l'ITO sur les PLV	70

TABLE DES ABREVIATIONS

α-La	α -Lactalbumine
β-Lg	β -Lactoglobuline
ADCC	<i>Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity</i>
Ag	Antigène
AIA	Auto-Injecteur d'Adrénaline
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
APLV	Allergie aux Protéines du Lait de Vache
ATP	<i>Atopy Patch Test</i>
CICBAA	Centre d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire
DADFMS	Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales
DCR	Dose Cumulée Réactogène
DHA	Acide DocosahexAénoïque
DTH	Hypersensibilité de type retardé
EAACI	Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique
eHF	Hydrolysats extensifs
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GALT	<i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>

HA	HypoAllergénique
Ig	Immunoglobuline
IgE	Immunoglobuline E
IPLV	Intolérances aux Protéines de Lait de Vache
IT	ImmunoThérapie
ITO	ImmunoThérapie par voie orale
IT SL	ImmunoThérapie par voie SubLinguale
LF	LactoFerrine
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
LV	Lait de Vache
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PLV	Protéines de Lait de Vache
PM	Poids Moléculaire
PPS	Préparations à base de Protéines de Soja
RAST	<i>RadioAllergoSorbant Test</i>
SAB	Sérum Albumine Bovin
SFP	Société Française de Pédiatrie
SEIPA	Syndrome d'Entéocolite Induit par les Protéines Alimentaires
TCM	Triglycérides à Chaînes Moyennes
TPO	Test de Provocation par voie Orale
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

INTRODUCTION

Le lait, aliment de base des nouveau-nés, est indispensable pour assurer la croissance de l'enfant, par sa composition nutritionnelle exceptionnelle en calcium, protéines, lipides, vitamines, etc. Le calcium en particulier est essentiel au bon développement du squelette et de la dentition, sachant qu'environ 100 mg de calcium sont retenus chaque jour dans les os des nourrissons. Cependant, chez certains individus, le système immunitaire réagit de façon anormale et exagérée au contact des protéines contenues dans le lait de vache, ce qui aboutit à une réaction allergique.

De manière générale, l'allergie est une hypersensibilité du système de défense de l'organisme à certains allergènes. Quelques-uns de ces allergènes sont présents dans les aliments (1). En cas de réaction allergique à une protéine alimentaire, l'organisme reconnaît cette protéine comme un élément étranger nuisible pour le corps et se défend alors contre celle-ci par des réactions qui font intervenir le système immunitaire et conduisent à l'apparition de symptômes variables.

L'allergie alimentaire induite par les protéines de lait de vache (PLV) est un problème de santé qui peut aboutir à de graves conséquences sur le développement de l'enfant (anaphylaxie, retard de croissance, ...) nécessitant un suivi médical pluridisciplinaire afin d'accompagner au mieux l'enfant, mais également ses parents bien souvent démunis face aux contraintes qu'impose l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) (régime d'éviction, allergies croisées).

La mission d'éducation thérapeutique du pharmacien apparaît donc comme cruciale dans la prise en charge de cette pathologie afin d'informer et de conseiller de manière la plus optimale les parents, notamment sur les gestes à adopter selon les manifestations cliniques (et particulièrement les manifestations aiguës des réactions) mais également sur les différentes modalités de prise en charge des préparations infantiles. Il permettra également

de faire le lien entre les familles et les différentes associations et organismes dédiés aux allergies alimentaires.

Une nette amélioration de la qualité de vie des enfants atteints d'APLV, et notamment concernant ceux souffrant de formes persistantes, a pu être possible grâce à de gros progrès thérapeutiques (2). L'émergence de nouveaux traitements tels que l'immunothérapie aux aliments pratiquée dans certains centres spécialisés, montrent des résultats très encourageants. Ils permettent d'envisager une désensibilisation (totale ou partielle) de l'enfant aux PLV. Des études sont en cours, afin d'affiner les modalités techniques de mise en œuvre de l'immunothérapie, mais le développement de ce nouvel axe thérapeutique est déjà très prometteur.

Afin de traiter au mieux le sujet de cette thèse, dans une première partie, nous nous attarderons à décrire ce qu'est l'allergie aux protéines du lait de vache, ses manifestations ainsi que les méthodes qui permettent de mener à son diagnostic. Puis, dans une deuxième partie, nous évoquerons les traitements disponibles et le rôle du pharmacien, et enfin, dans une troisième partie nous parlerons des perspectives de traitements innovants, faisant intervenir principalement l'immunothérapie, mais également l'utilisation de probiotiques.

PARTIE 1 – L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

Comme nous venons de le dire en introduction, le lait, qui est le premier aliment du nourrisson, contient plus de trente protéines différentes, toutes potentiellement allergisantes. Ces protéines ont été identifiées et séquencées et portent la dénomination « Bos d » pour *Bos domesticus*.

Parmi elles, les caséines et la β -lactoglobuline (β -Lg) sont les plus souvent en cause. On distingue différents types de caséines, comme nous allons les décrire dans les paragraphes ci-dessous. De plus, il existe une homologie fonctionnelle entre les principales protéines du lait de vache qui ont la particularité de rester stables, même soumises à des conditions susceptibles de les dénaturer, comme la chaleur par exemple.

I – Le lait de vache

I-1 Généralités

Précieuse source d'énergie alimentaire, le lait est riche en nutriments qui permettent de couvrir les besoins nutritionnels des nourrissons et des jeunes enfants. Il est constitué de glucides (lactose), de minéraux (calcium, magnésium, sélénium ...), de vitamines (riboflavines, vitamine B12), d'eau qui sont essentiels au développement de notre organisme. Sa composition intéressante en protéines et en acides gras à chaînes courtes (facilement digérés) confère à cet aliment des propriétés très nutritives (3).

La constitution du lait varie selon les espèces mammifères dont elle provient. Il est intéressant de noter une différence déterminante pour la suite de notre travail, entre le lait de vache et le lait maternel. Alors que le lait maternel possède une quantité en lactose (glucide) supérieure à celle de son homologue bovin, ce dernier est beaucoup plus riche en protéines

(cf **Tableau I**) (3). Le lait maternel est d'ailleurs essentiellement composé d'eau et de lactose. A la différence du lait de vache, le lait maternel possède une plus grande quantité de protéines solubles du lactosérum que de caséines ce qui lui confère une meilleure digestibilité (4).

Tableau I : Comparaison des différentes teneurs nutritionnelles du lait maternel et du lait de vache (moyenne) (3) (4)

Nutriments	Lait de Vache (100mL)	Lait Maternel (100mL)
Calories (kcal)	65	67
Protéines (g)	3,3	1,0
Caséines	2,7 (82% des PLV)	0,4 (40% des protéines maternelles)
Lactosérum	0,6 (18% des PLV)	0,6 (60% des protéines maternelles)
Matières grasses (g)	3,3	4,4
Lactose (g)	4,5	6,9
Minéraux (mg)	900	210
Calcium (mg)	125	25
Phosphore (mg)	95	13
Magnésium (mg)	13	3
Potassium (mg)	152	51
Vitamines		
Riboflavines (mg)	0,16	0,04
Vit.B12 (µg)	0,36	0,04

Ce tableau présente la répartition quantitative (en g ou en mg) des différents constituants du lait maternel et du lait de vache pour un échantillon de 100 mL de lait.

I-2 Les protéines allergisantes du lait de vache

Pour rappel, il existe une trentaine de protéines présentes dans le lait, qui toutes sont potentiellement allergisantes (5). Néanmoins les plus incriminées dans l'APLV sont les caséines et les protéines du lactosérum avec une prédominance allergénique de la β -Lg (6). Les composés protéiques qui représentent 30 à 35 g/L du lait de vache ont été répertoriés dans le **Tableau II**. L'allergie est d'ailleurs souvent le résultat d'une polysensibilisation due à plusieurs protéines. Dans la suite de ce travail, nous nous attacherons à la description de ces

deux fractions protéiques (caséines et protéines du lactosérum) ainsi que des principaux allergènes qui les composent.

Tableau II : Composés protéiques du lait de vache (7)

Protéines (g/L de lait de vache)			
Solubles		Insolubles	
Protéines du lactosérum ≈ 20 % des PLV ≈ 5 g/L	β-Lg (20% du lactosérum)	Caséines * ≈ 80 % des PLV ≈ 30 g/L	αs-caséine (48 % des caséines)
	α-La (53% du lactosérum)		β-caséine (35% des caséines)
	Ig (11% du lactosérum)		
	SAB (6% du lactosérum)		κ-caséine (12% des caséines)
	LF (8% du lactosérum)		
	Lysozyme (traces)		

*100 % des caséines est obtenu avec la fraction de γ-caséine

β-Lg : β-lactoglobuline ; α-La : α-Lactalbumine ; Ig : Immunoglobuline ; SAB : Sérum albumine bovin ; LF : Lactoferrine

Est présentée dans ce tableau, la part des deux fractions protéiques qui constituent le lait de vache ainsi que leurs compositions détaillées.

I-2-1 Caractéristiques des protéines

Les protéines sont source d'acides aminés indispensables aux besoins vitaux du corps humain. En effet, ces macromolécules sont des polypeptides formés par l'association de plusieurs acides aminés reliés entre eux par des liaisons très solides dites peptidiques (8). Les fonctions, qui dépendent de la structure tridimensionnelle et de l'enchaînement des acides aminés les constituant, confèrent notamment aux protéines un rôle dans la régulation du métabolisme énergétique. Elles sont également utilisées comme précurseurs de molécules importantes de l'organisme (acides nucléiques, glutathion) grâce à leur richesse en composés azotés.

Les protéines du lait de vache permettent un apport en acides aminés essentiels (histidine, tryptophane, lysine ...) que l'organisme est dans l'incapacité de fabriquer (8).

I-2-2 Les caséines

Protéines insolubles retrouvées au niveau de la fraction coagulée du lait que l'on nomme le *coagulum*, les caséines « totales » représentent la part la plus importantes des PLV (9). Il existe plusieurs types de caséines qui ont la capacité de former ensemble des micelles (**voir Figure 1**). Cette structure plus volumineuse résulte de l'agrégation de plusieurs sous-micelles. Les sous-micelles possèdent un cœur hydrophobe et une périphérie hydrophile. L'état micellaire des caséines confère à ces structures une grande stabilité due à leur charge négative de surface ainsi qu'à la forte capacité d'hydratation des micelles. Cette stabilité est d'ailleurs impliquée dans la coagulation lactique du lait (10). On retrouve les caséines α_1 (type le plus représenté) et α_2 , les β caséines et les κ caséines. Ce sont des petites protéines extrêmement thermostables qui sont impliquées dans la plupart des APLV IgE dépendantes persistantes (11). Elles résistent également très bien aux enzymes digestives.

Elles sont quantitativement moins présentes dans le lait maternel, puisqu'elles ne représentent que 40 % des protéines totales contre 82% pour les PLV.

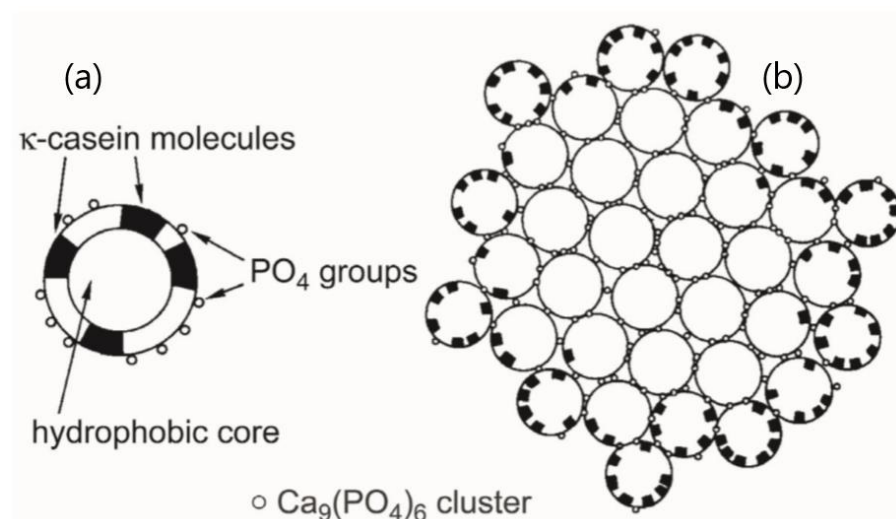


Figure 1 : Illustration schématique d'une sous-micelle de caséine (a) et d'une micelle de caséine (b) (10)

PO₄ : phosphate ; Ca₉(PO₄)₆ : ponts de phosphates de calcium

La sous-micelle (a) est composée en son centre de la caséine β associée aux parties hydrophobes des caséines α_1 et α_2 (noté *hydrophobic core*). Son pourtour hydrophile est

formé par les parties phosphorylées (PO_4) des caséines α_1 et α_2 et par les κ caséines glycosylées. En (b) on peut observer un agrégat de sous-micelles reliées entre elles par des ponts phospho-calciques, formant ensemble une micelle.

I-2-3 Les protéines du lactosérum

Dans ce paragraphe nous nous attacherons à décrire les deux protéines les plus présentes dans le lactosérum : la β -lactoglobuline (β -Lg) et l' α -lactalbumine (α -La).

I-2-3-1 Généralités sur le lactosérum

Longtemps qualifié de « petit lait », le lactosérum correspond à la partie aqueuse du lait. Elle est constituée de petites molécules solubles telles que des acides aminés libres, des sels minéraux, des protéines globulaires ...

Le lactose représente le composant le plus concentré du lactosérum mais on y trouve aussi de nombreuses protéines : α -La, β -Lg, sérum albumine, Immunoglobuline (Ig), Lactoferrine, lactoperoxydase ... (**voir Tableau II**) (3). L' α -La et la β -Lg sont d'ailleurs une grande source d'acides aminés essentiels.

I-2-3-2 La β -lactoglobuline ou β -Lg

Dimère de la famille des albumines, la β -Lg est une protéine qui possède un poids moléculaire de 18,3 kDa (9). Elle a la capacité de fixer entre autres les vitamines A et D grâce au repliement de sa structure tertiaire, évitant ainsi leur dégradation par l'estomac.

Cette protéine présente en quantité significative dans le lait de vache dispose d'une grande allergénicité. Il n'existe pas d'équivalent de la β -Lg dans le lait maternel (3).

I-2-3-3 L' α -lactalbumine ou α -La

Métalloprotéine, dotée d'un cation Ca^{++} , l' α -La est une protéine à haute valeur nutritionnelle puisqu'elle est constituée de tous les acides aminés naturels. C'est donc une excellente source en acides aminés essentiels soufrés (cystéine) et en résidus aromatiques (tyrosine), ce qui lui permet d'influer sur le métabolisme intracellulaire (muscles notamment) *via* sa participation dans la synthèse de peptides et de protéines. Elle intervient également dans la régulation de la biosynthèse du lactose en interagissant avec la galactosyl-transférase (12).

I-2-4 Particularité des épitopes des allergènes du lait

Du fait du grand nombre de protéines présentes dans le lait et de leurs diversités, il existe une démultiplication des structures immunogènes possiblement à l'origine de l'APLV (13). La variété des réponses du système immunitaire chez les personnes souffrant d'APLV rend également difficile la détermination d'un allergène en particulier. Néanmoins, un certain type de peptide présent sur les protéines allergisantes a pu être isolé. Les **épitopes**, aussi appelé **déterminants antigéniques** correspondent à la fraction de la protéine responsable de son allergénicité (14). Ces petits peptides sont composés d'un enchainement d'acides aminés (une quinzaine en moyenne), qui présentent **une grande variabilité de structure** et sont répartis sur l'ensemble de la protéine, plus spécifiquement au niveau des **régions hydrophobes** (13). Certains épitopes sont impliqués dans les hypersensibilités retardées : ce sont les épitopes T qui interagissent avec les lymphocytes T. Les épitopes B eux réagissent avec les Immunoglobulines de type E (IgE), et sont un élément crucial dans l'immunité à médiation humorale (15).

Les épitopes sont également impliqués dans l'évolution de l'APLV. En effet, lorsque ce sont des épitopes conformationnels (discontinus) qui sont concernés par l'allergie, le taux de guérison est plus élevé qu'avec des allergènes linéaires (16).

II – L’allergie aux protéines de lait de vache

II-1 Définitions

Avant d’aborder plus en détail l’APLV, il semble nécessaire de faire quelques rappels à propos du vocabulaire propre aux manifestations allergiques. L’Académie Européenne d’Allergie et d’Immunologie Clinique (EAACI) a d’ailleurs récemment proposé une simplification et une homogénéisation des termes utilisés en allergologie (17). Et c’est sur la base de cette nouvelle nomenclature que s’appuie le rappel suivant sur la terminologie. La **Figure 2** ci-dessous permet d’ailleurs de répertorier la classification des différents mécanismes des manifestations d’hypersensibilité.

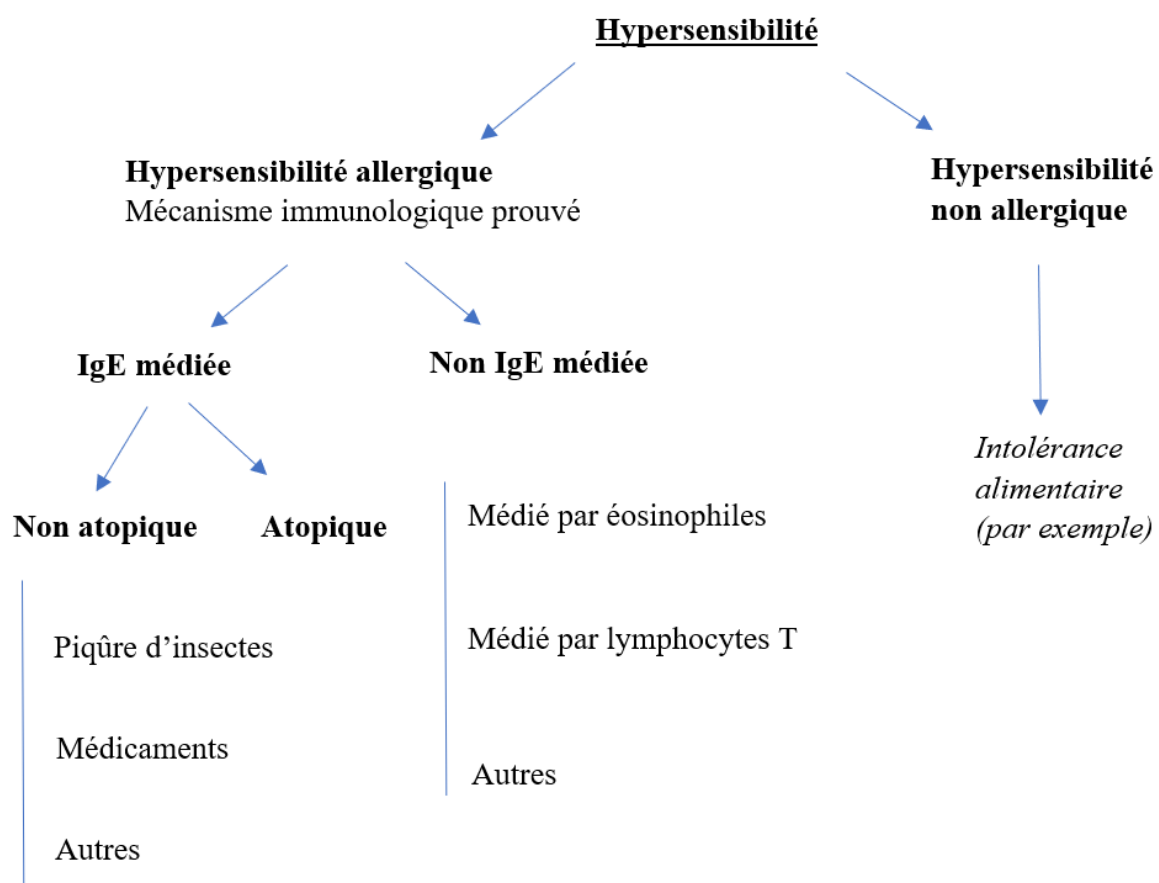


Figure 2 : Les différents mécanismes des manifestations cliniques d’hypersensibilité

Selon le type de mécanisme mis en œuvre à la suite d'un stimulus défini, l'**hypersensibilité** peut s'exprimer sous plusieurs formes. Elle est soit **indépendante** de toute réaction immunologique, c'est notamment le cas de l'intolérance au lactose. Mais elle peut également être **induite** par un **processus immunologique**, dans ce cas on parle d'**allergie** qui peut prendre différentes formes selon l'implication ou non des IgE, des éosinophiles ou des lymphocytes T. Au sein des formes IgE médiées, pour certains symptômes précis (asthme, eczéma) on observe un penchant **familial** à synthétiser des IgE (atopie). En revanche cette prédisposition n'est pas impliquée lorsque la manifestation d'hypersensibilité est déclenchée par un médicament ou un venin (18).

II-1-1 La maladie allergique

L'OMS classe les maladies allergiques au quatrième rang des maladies chroniques.

La maladie allergique peut impacter la qualité de vie et avoir des répercussions sur le quotidien (travail, relations sociales, ...). Elle nécessite une entière considération médicale ainsi qu'une prise en charge la plus précoce et complète possible.

On parle d'**atopie** lorsqu'il y a une prédisposition génétique familiale ou individuelle aux allergies, avec une tendance à produire des immunoglobulines E (IgE) suite au contact avec de petites quantités d'antigène (18). C'est le cas par exemple lors des rhinites allergiques, de l'eczéma infantile, de l'asthme...

On parle d'**hypersensibilité** en cas de symptômes ou de signes reproductibles provoqués par l'exposition à un antigène étranger précis, et à des doses tolérées par des sujets normaux (18). Lorsque l'implication du système immunitaire a pu être prouvée dans l'apparition de ces réactions, on parle alors d'hypersensibilité allergique.

L'**allergie** correspond aux manifestations cliniques induites par une réaction d'hypersensibilité reproductible provoquée par des mécanisme immunologiques (19). On distingue deux types d'allergies selon les réactions immunologiques mises en œuvre. Les allergies à médiation **cellulaire** avec la participation des **lymphocytes T** et les allergies à médiation **humorale** qui résultent de l'activation des anticorps circulants aussi appelés **immunoglobulines** (18). Ces

immunoglobulines sont de type **IgE** dans la majorité des cas : ce sont les anticorps spécifiques des réactions atopiques.

II-1-2 L'allergie alimentaire

Parmi les maladies allergiques, celle qui nous intéresse plus particulièrement, c'est l'allergie alimentaire. Lorsque nous ingérons de la nourriture, plusieurs types de réactions adverses aux aliments peuvent se produire (20). Des réactions alimentaires **toxiques** qui touchent tous les individus et sont inhérentes à des substances contaminant les aliments de façon naturelles ou artificielles (toxines, produits contaminés par des bactéries). Et des réactions **non toxiques** qui sont le fait de la susceptibilité d'un individu à l'égard d'un aliment conduisant à une hypersensibilité alimentaire médiée par un mécanisme immunologique (allergie IgE-dépendante ou non) ou à médiation non immune (intolérance) (20). **L'allergie alimentaire** correspond à l'expression d'une sensibilité alimentaire d'ordre **immunologique** qui se traduit par des manifestations cliniques variées, suite à l'ingestion d'un allergène alimentaire (21).

La fréquence des allergies alimentaires a doublé au cours de ces cinq dernières années et touchent deux à trois fois plus les enfants que les adultes (22). Si 20% de la population s'estime souffrir d'allergie alimentaire, en réalité le diagnostic n'a été posé que pour 2 à 4 % de la population générale (21). Plusieurs études observationnelles s'accordent sur une estimation maximale de 6,7 % des enfants scolarisés concernés par une allergie alimentaire (23).

Selon les rapports de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration, FDA*), on estime que 90% des allergies alimentaires chez l'enfant sont induites par seulement huit allergènes (24). On compte parmi eux le lait de vache, l'œuf, les fruits de mer, l'arachide, le poisson, et les fruits à coques avec les amandes, les noisettes et la noix, le blé et le soja.

II-1-3 Les allergènes alimentaires

Les allergènes sont des antigènes, c'est-à-dire des substances capables d'entraîner la production d'anticorps, qui provoquent des allergies (17). Parmi ces allergènes, on distingue les allergènes alimentaires également appelés trophallergènes qui correspondent à des allergènes ingérés (17). Il s'agit la plupart du temps de protéines ou de glycoprotéines d'origines végétales ou animales avec un poids moléculaire de 5 à 100 kDa (14) (17). Dans le cas où ces allergènes sont reconnus par plus de 50% des sujets allergiques, on parle d'allergènes majeurs, sinon ils sont dits mineurs (19).

En France, le Centre d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) estime que chez **les enfants de moins de 15 ans**, en moyenne, le blanc d'œuf est à l'origine de 34 % des allergies, l'arachide de 25%, le lait de vache de 9%, le poisson de 5% et les fruits à coque de 3% (14). La prédominance des allergies provoquées par le poisson, les œufs et le lait diminue fortement avec l'âge (14). A noter que contrairement aux adultes qui sont plus sensibles aux allergènes végétaux, 53 % des allergies alimentaires des enfants sont induites par des allergènes d'origine **animale** (25).

II-1-4 Le cas particulier de l'intolérance au lactose

Comme nous l'avons vu précédemment, dans certains cas les réactions adverses aux aliments peuvent résulter d'une hypersensibilité sans l'intervention du système immunitaire. C'est le cas de **l'intolérance au lactose** qui est liée à un dysfonctionnement métabolique concernant une enzyme digestive. On observe alors un **déficit en lactase**, l'enzyme capable d'hydrolyser le lactose (glucide non assimilable par l'intestin grêle) en deux sucres simples utilisables par l'organisme : le glucose et le galactose (26).

Cette intolérance est assez répandue chez les adultes. En effet, de façon physiologique, avec l'âge, l'activité de la lactase diminue progressivement (27). Les symptômes peuvent apparaître jusqu'à deux heures après la consommation de l'aliment contenant du lactose. Ils sont déclenchés par une accumulation de lactose qui fermente dans le tube digestif et sont de type **digestif** (gaz, ballonnements, douleurs abdominales ...) (27). En revanche chez l'enfant, c'est une maladie rare qualifiée de déficit congénital en lactase (28).

II-2 Définition de l'APLV

L'APLV est une allergie alimentaire conduisant à l'apparition de manifestations cliniques secondaires à une réaction immuno-allergique induite par l'ingestion d'allergènes alimentaires, ici en l'occurrence, les PLV présentent soit dans le lait maternel, soit dans les préparations infantiles.

C'est probablement une des allergies alimentaires les mieux connues chez le nourrisson et l'enfant, avec une apparition précoce (avant 6 mois) souvent au moment du sevrage (1) mais pas exclusivement, l'allergène en cause étant le premier aliment ingéré chez le nourrisson (21).

Reconnu comme étant la source d'alimentation la plus adaptée aux besoins nutritionnels d'un nourrisson, le lait maternel donné de façon exclusive durant les 6 premiers mois de la vie reste le choix de premier intérêt (29). Il est riche en facteur de croissance qui améliore le développement de la muqueuse intestinale et contient également des IgA sécrétoires qui lui confèrent un rôle protecteur dans l'apparition des allergies alimentaires lors de la diversification de l'alimentation (14). Cependant dans d'infimes cas, si le nourrisson allaité est **très sensible** à de faibles quantités d'allergène, il peut développer une allergie aux PLV contenues dans le lait de sa mère (30).

Cette pathologie implique donc une prise charge particulière, sachant qu'un nourrisson s'alimente quasiment **exclusivement de lait** jusqu'à l'âge de **6 mois environ**.

Selon le mécanisme immunologique impliqué dans l'apparition de cette pathologie atopique, les antigènes que sont les protéines de lait déclenchent une réaction de type allergique IgE médiée ou non. Elle se manifeste alors par des signes cliniques variés pouvant toucher différentes sphères : cutanées, respiratoires, digestives ou encore des manifestations d'ordre général.

II-2-1 Forme IgE médiée

L'APLV induite par une réaction immunologique IgE-médiée est provoquée par la rencontre entre les anticorps (IgE) anti-lait et les PLV. Dans ce type d'APLV, les symptômes apparaissent généralement entre quelques minutes et jusqu'à plusieurs heures (dans un délai de 4 heures

maximum) après l'ingestion de l'allergène. Mécanisme rapide, on parle dans ce cas de **réaction immédiate**. Les symptômes disparaissent assez rapidement, en général, au bout de 6 à 8 heures. Néanmoins, ils sont souvent caractérisés par leur **intensité** allant même parfois jusqu'à l'hypotension, au choc anaphylactique et à la perte de connaissance (31).

Les symptômes provoqués par cette forme d'APLV sont assez variés, mais il est fréquent d'observer des manifestations cutanées de type urticaire et des angio-oedèmes (gonflement des muqueuses) labiaux et buccaux, des manifestations digestives avec des vomissements, des douleurs abdominales, ainsi que des manifestations respiratoires avec des rhinites, des rhino-conjonctivites et de la toux (31).

II-2-2 Forme non IgE médiée

L'APLV induite par une réaction immunologique non IgE-médiée est le résultat d'un ensemble de réactions des cellules du système immunitaire dirigées contre les PLV, sans la participation des anticorps IgE, mais à médiation cellulaire. Dans ce cas, il s'agit d'une réaction dite **retardée** puisque les symptômes apparaissent dans un délai de 2 à 12 heures, parfois 24 heures après l'ingestion du trophallergène et jusqu'à plusieurs jours (32).

Les symptômes évocateurs d'une forme non IgE dépendante sont l'eczéma ainsi que des troubles digestifs chroniques aspécifiques comme le reflux gastro-œsophagien, les douleurs abdominales, les rectorragies et les prises de poids insuffisantes (33).

C'est d'ailleurs la forme non IgE-médiée qui survient le plus fréquemment chez le nourrisson (34).

II-3 Epidémiologie

Malgré la réalisation de nombreuses études prospectives de cohortes européennes, il est assez difficile de trouver dans la littérature une uniformité dans le taux de prévalence de l'APLV. En effet selon l'âge des populations ou les critères diagnostiques retenus, les résultats des études cliniques varient (35). La prévalence de l'APLV a donc été estimée entre 1,9 et 4,9%

chez les enfants (36). Concernant l'enfant exclusivement allaité, la prévalence de l'APLV n'est que de 0,5 % avec des manifestations allergiques relativement faibles (37).

Avec une incidence de 2 à 3 % chez les enfants de moins d'un an (38), cette allergie apparaît dans les trois quarts des cas avant l'âge de 15 ans (21).

L'APLV est responsable de 15 % des allergies alimentaires chez **l'enfant de moins d'un an** (39) derrière l'allergie aux œufs et celle aux arachides. Mais la fréquence de leur survenue varie selon les habitudes alimentaires des populations.

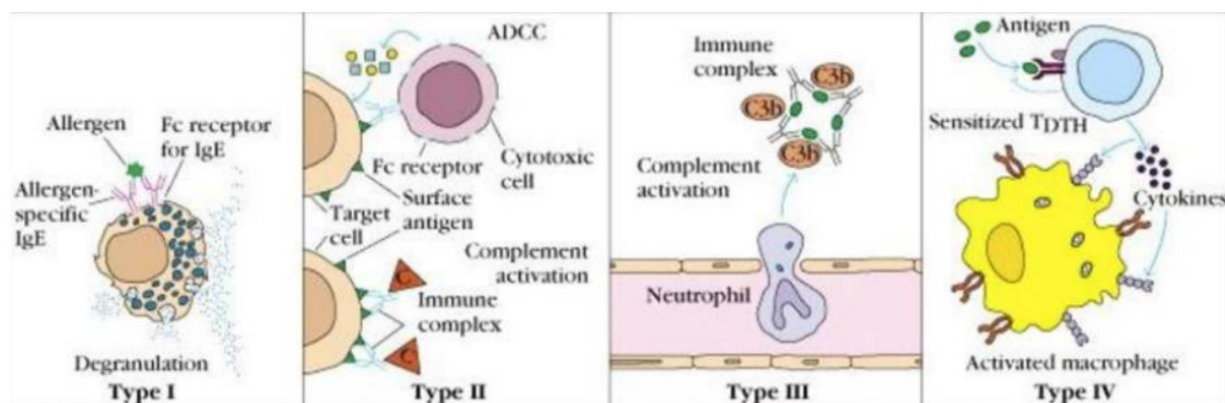
Le **pronostic** de cette allergie est généralement très **encourageant**, avec une guérison qui varie selon les enfants mais également selon le caractère IgE médié (perdure plus longtemps) ou non. Cependant 60 à 75% des enfants de l'âge de deux ans guérissent et ces chiffres passent même de 85 à **90 %** chez les enfants âgé de **3 ans**, suite à l'acquisition **spontanée** d'une **tolérance** aux PLV (1).

II-4 Physiopathologie

Selon le type de réaction immunologique impliquée dans l'APLV, il est possible de classer cette pathologie mais également toute allergie alimentaire selon quatre mécanismes différents d'hypersensibilité (40). Chaque type d'hypersensibilité possède des propriétés très différentes et aboutit à des manifestations cliniques variées.

II-4-1 Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs

On parle d'hypersensibilité lorsqu'au cours du **deuxième contact** avec l'allergène, on observe une réponse exagérée ou inappropriée aboutissant à des lésions tissulaires. Selon la forme et le temps de réponse, deux immunologistes anglais ont mis au point une classification de ces différentes hypersensibilités illustrée avec la **Figure 3**.



<u>Fc receptor</u> : récepteur de haute affinité pour les IgE	<u>ADCC</u> : mécanisme immunitaire cytotoxique à médiation cellulaire dépendante des anticorps <u>Cytotoxic cell</u> : cellule tueuse NK <u>Immune complex</u> : complexe immun formé de l'antigène, des IgG ou M et du système du complément <u>C</u> : système du complément	<u>C3b</u> : fragment du système du complément	<u>DTH</u> : <i>Delayed Type Hypersensitivity</i> : hypersensibilité de type retardée <u>Sensitized T_{DTH}</u> : lymphocyte T dédié à l'hypersensibilité de type retardée
--	---	---	--

L'antigène (Ag) induit un pontage entre les IgE fixées sur les mastocytes ou les basophiles entraînant leur dégranulation	Les Ig dirigées contre les antigènes présents à la surface des cellules provoquent la destruction de ces cellules par le système du complément ou l'ADCC	Le complexe immun Ag-Anticorps circule dans les tissus entraînant l'activation du système du complément responsable de lésions inflammatoires dues au recrutement des neutrophiles	Les lymphocytes T préalablement sensibilisés libèrent des cytokines qui vont activer des macrophages ou des lymphocytes T cytotoxiques sur le site de l'inflammation
--	---	---	---

Figure 3 : Illustration des différents types d'hypersensibilités (41)

II-4-1-1 L'APLV de type I

C'est un type d'hypersensibilité dépendante des **immunoglobulines de type E** qui vont se fixer sur les mastocytes tissulaires et les basophiles sanguins *via* le récepteur Fc (cf **Figure 3**). Au contact de l'allergène, les IgE vont réagir entraînant une dégranulation des cellules qui vont libérer des médiateurs de l'allergie dans la circulation sanguine (histamine, cytokine, leucotriène) (42). Une inflammation se produit donc dans les tissus touchés. Ce mécanisme est notamment à l'origine des réactions anaphylactiques immédiates.

Dans ce type d'APLV, la réaction allergique survient rapidement après exposition à l'allergène, généralement au cours des 20 minutes suivantes. L'hypersensibilité de type I est qualifiée de **réaction immédiate**.

II-4-1-2 L'hypersensibilité de type II

Cette hypersensibilité dite « **cytotoxique** » met en jeu un mécanisme immunitaire de type « **ADCC** » (*Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity*) qui correspond à la mise en place d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (43). Dans ce processus de défense de l'organisme, l'antigène présent à la surface des membranes cellulaires (dans certains cas l'antigène ou l'haptène circulant se fixe ultérieurement à la membrane cellulaire) réagit avec les IgG ou IgM circulants (voir **Figure 3**). Ce complexe antigène-anticorps est par la suite reconnu par des cellules tueuses NK qui provoquent la lyse de la cellule infectée.

Mais l'hypersensibilité de type II peut également faire intervenir le système du complément pour son action cytolytique. Au contact de la formation antigène-anticorps, le complément s'active (44). Il s'ensuit une réaction de détérioration de la cellule, pouvant aller jusqu'à la cytolyse de cette dernière (45). Ce type d'hypersensibilité n'est pas impliqué dans l'APLV mais il a un rôle dans la survenue des cytopénies médicamenteuses notamment (44).

II-4-1-3 L'APLV de type III (Réaction d'Arthus)

Ce sont des réactions dites **semi retardées** qui surviennent entre 4 à 12 heures après l'ingestion de PLV. Le mécanisme met en jeu des anticorps circulants appartenant à la classe des Immunoglobulines de type G et M (voir **Figure 3**). Ces IgG ou IgM vont venir former des

complexes immuns solubles avec l'antigène dont ils sont spécifiques, aboutissant à l'activation du complément. Se produit alors une accumulation de polynucléaires (représentés par des neutrophiles dans la **Figure 3**) et une libération d'histamine (42). Cette hypersensibilité peut théoriquement être impliquée dans les APLV.

II-4-1-4 L'APLV de type IV

Cette forme d'APLV se différencie des trois autres puisqu'elle ne fait pas intervenir des anticorps mais des cellules immunocompétentes que sont les **lymphocytes T** (noté *Sensitized T_{DTH}* sur la **Figure 3**). L'activation de ces lymphocytes T spécifiques conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires qui vont provoquer le recrutement de cellules polymorphes sur le site de l'inflammation (macrophages, mastocytes) (46). Cette hypersensibilité aboutie à une cytotoxicité pouvant entraîner des lésions intestinales.

Elle est caractérisée par un délai d'apparition des symptômes de quelques heures à 72 heures après le contact avec l'allergène. On parle donc d'**hypersensibilité retardée** à médiation cellulaire.

II-4-2 Mécanismes de la réaction allergique

La réaction allergique se développe par succession de plusieurs phases : la première est une « **phase de sensibilisation** », c'est-à-dire une phase au cours de laquelle l'antigène est mis en contact avec le système immunitaire. C'est une phase cliniquement muette. Lors de la réexposition à l'allergène, s'ensuit une phase active appelée « **réaction allergique** » à proprement parler (44).

II-4-2-1 Phase de sensibilisation

Cette phase de sensibilisation **silencieuse** a lieu lors du premier contact entre l'allergène et le système immunitaire. Après passage au travers de la barrière intestinale, l'allergène est identifié et pris en charge par des cellules présentatrices d'antigène qui ont pour rôle sa présentation aux **lymphocytes T** (47). Plusieurs mécanismes immunologiques pourront avoir

lieu par la suite, influant ainsi sur la prédominance des effecteurs humoraux ou cellulaires et par extension sur la symptomatologie clinique (48).

Dans le cas d'une allergie de type IgE médiée *via* l'activation des **cellules Th2** qui produisent des cytokines (notamment IL-4), on observe une stimulation des **lymphocytes B** qui vont se différencier en **plasmocytes** sécréteurs d'IgE spécifiques de l'allergène (**Figure 4**). Les IgE circulantes vont se fixer sur les cellules inflammatoires (basophiles, mastocytes) *via* un récepteur de haute affinité (48). Lors d'un prochain contact, ce complexe sera alors prêt à provoquer une réaction allergique.

Pour les allergies de type non IgE médiées, suite à la présentation de l'antigène, on observe une différenciation et une prolifération clonale des lymphocytes T en **cellules Th1** sous l'influence de l'IL-12.

II-4-2-2 Phase active : « la réaction allergique »

Cette phase de déclenchement de la réaction allergique est différente selon l'orientation du profil immunologique.

II-4-2-2-1 Forme IgE médiée

Lors de la seconde réintroduction du trophallergène, une réaction immédiate a lieu entre l'antigène et deux IgE spécifiques de celui-ci qui sont reliées par un pontage et préalablement fixées à des cellules basophiles et/ou à des mastocytes (47). Ce processus aboutit à la libération de médiateurs solubles préformés pro-inflammatoires (histamine) et néoformés (prostaglandines, leucotriènes) par dégranulation des cellules inflammatoires comme les mastocytes (**Figure 4**) (49). Ces médiateurs provoquent également le recrutement d'autres cellules comme les éosinophiles qui favorisent elles-aussi les réactions allergiques (14). Cette étape provoque l'apparition des différents signes cliniques caractéristiques de l'allergie.

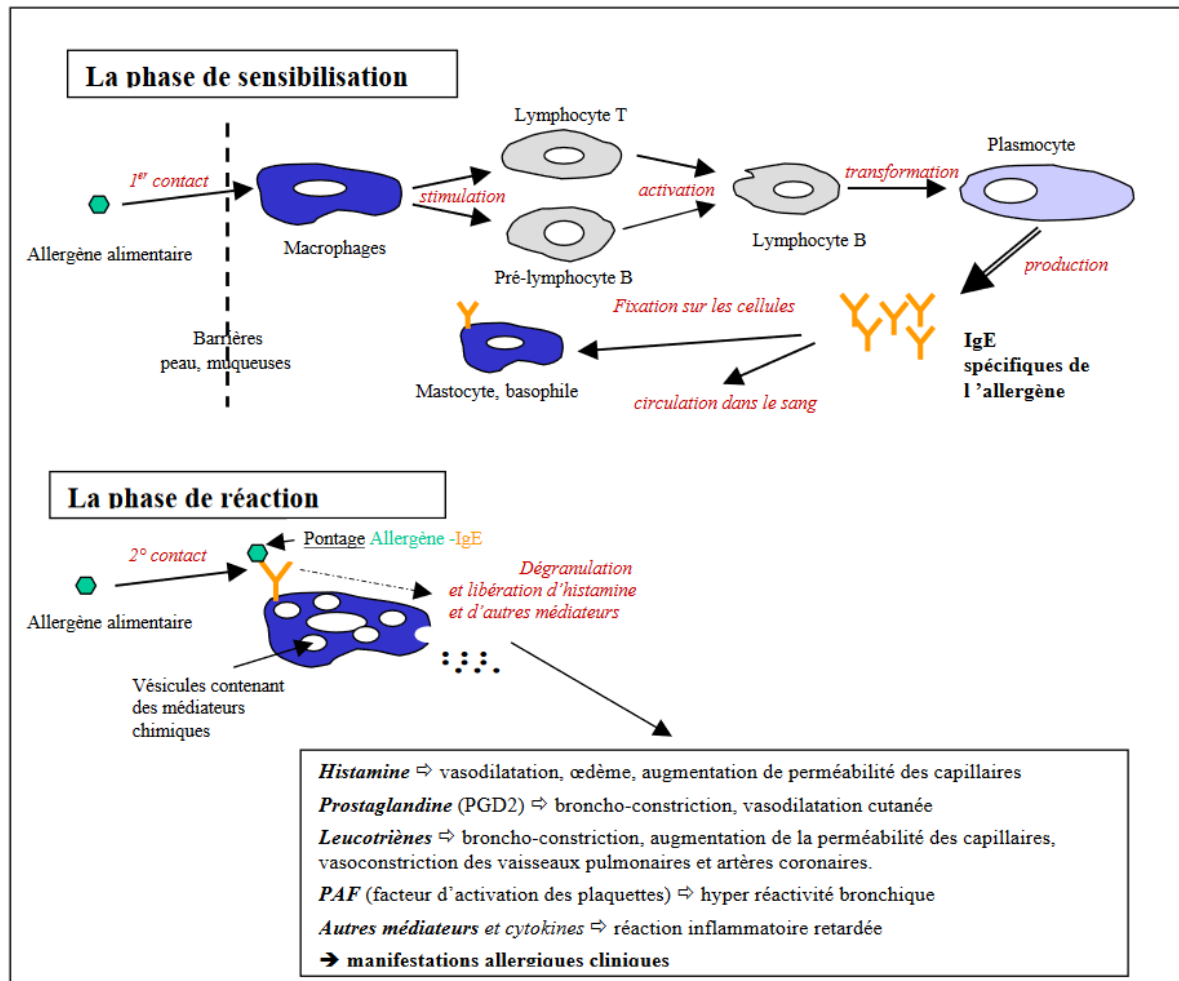


Figure 4 : Schéma représentant les phases de sensibilisation et de déclenchement dans le cadre de l'allergie IgE dépendante

Ce schéma nous présente les deux étapes nécessaires à la réalisation de la réaction allergique de type I (IgE médiée). Lors du premier contact avec l'allergène, la phase de sensibilisation aboutit à la formation d'IgE spécifiques à cet allergène. Les IgE gardées en mémoire, permettront une reconnaissance et une réaction allergique immédiate lors d'une réexposition à l'allergène, déclenchant la libération de différents médiateurs responsables des manifestations allergiques cliniques (50).

II-5 Les signes cliniques

La très grande variabilité de ces manifestations cliniques rend très difficile l'identification d'une allergie alimentaire, ce qui doit encourager un diagnostic précis afin d'éviter une évolution vers des formes plus sévères. La majorité des enfants atteints d'APLV souffrent d'au moins deux symptômes, qui évoluent avec l'âge, répartis sur plusieurs organes. Avec, comme toutes les allergies alimentaires, une prédominance des **troubles digestifs** et des **dermatites atopiques**. Ces manifestations apparaissent généralement au cours de la première année de vie du nourrisson. Toutefois, il peut y avoir également des manifestations respiratoires, voire des manifestations généralisées et des chocs anaphylactiques.

Concernant l'ensemble du tableau clinique évoqué par la suite, la constatation d'une sévérité des symptômes, leur persistance ainsi qu'une résistance aux traitements doit amener à évoquer une APLV.

On notera une certaine variabilité du tableau clinique en fonction du type d'hypersensibilité mis en jeu (**voir Tableau III**).

Tableau III : Les principales réactions allergiques en fonction du mécanisme immunologique

Type de manifestations	Symptômes	Mécanisme immunologique
Digestive	Anaphylaxie gastro-intestinale avec rapidité de survenue des symptômes de type : - Diarrhée - Vomissement en « jet » - Douleur abdominale - Nausée	IgE médié
	Œsophagite allergique Gastroentérite à éosinophile	Mixte*
	Rectorragie SEIPA	Non IgE médié
Cutanéomuqueuse	Urticaire aiguë Angio-œdème sphère ORL	IgE médié
	Dermatite atopique	Mixte*
Respiratoire	Rhino-conjonctivite	IgE médié
	Asthme	Mixte*
	Syndrome de Heiner	Non IgE médié
Généralisée	Choc anaphylactique	IgE médié

*Mixte : IgE médié et non médié

Les symptômes d'une allergie alimentaire sont très variés et touchent bien souvent plusieurs sphères de l'organisme (digestive, respiratoire ...). Et au sein d'une même sphère, selon le mécanisme immunologique mis en jeu, les réactions cliniques donnent lieu à des symptômes différents (40).

II-5-1 Les manifestations gastro-intestinales

Retrouvées dans 50 à 60 % des cas (6), ce sont les manifestations les plus fréquemment développées chez les enfants souffrant d'APLV. Ce type de manifestation n'est pas exclusivement spécifique d'un mécanisme immunologique. Ce sont leurs moments d'apparition et leur durabilité qui varient. Après exclusion d'une quelconque origine infectieuse, ces symptômes seront déterminants pour le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Les symptômes des allergies IgE médiées sont caractérisés par leur rapidité d'apparition. Il est fréquent d'observer des douleurs abdominales, des nausées, des ballonnements, quelques diarrhées. La constipation chronique (avec ou sans fissures, fistules anales) est également un des nombreux symptômes de l'APLV (51). Des vomissements peuvent également survenir, caractérisés par leur forme de « jet », retrouvés le plus souvent au cours des épisodes anaphylactiques IgE dépendante (52).

Certaines manifestations peuvent être induites par des formes IgE médiées ou non, comme les œsophagites allergiques à éosinophiles et les gastroentérites à éosinophiles (52). Elles sont dues à une infiltration de la muqueuse intestinale par des polynucléaires éosinophiles conduisant à une inflammation du tube digestif. Les œsophagites se traduisent par des reflux gastro-œsophagiens résistants à la médication anti-reflux, des régurgitations et des dysphagies (51). La gastroentérite à éosinophiles est caractérisée par des douleurs abdominales associées à des vomissements, des troubles de l'appétit voire une perte de poids.

Les symptômes de l'APLV non IgE médiée sont bien souvent à prédominance digestive. Les phénomènes de diarrhée sont généralement retrouvés dans les réactions d'allergies retardées avec des possibles rectorragies, très caractéristiques de la médiation cellulaire (6). Ces rectorragies sont impliquées dans les rectocolites avec la présence en faible abondance de sang dans les selles et de diarrhées chez un bébé en bonne santé. Mais, elles sont impliquées également dans les entérocolites exsudatives avec des accès de vomissements qui

surviennent dans les 4 heures après l'ingestion de lait, accompagnés de diarrhées sanglantes et d'un malaise général sans manifestation cutanée ni respiratoire (53). Il s'agit du syndrome de l'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), une forme aiguë nécessitant dans les cas les plus sévères l'administration d'un soluté de remplissage ainsi que l'injection de corticoïdes sous forme intra veineuse (54). Dans certains cas, ces symptômes évoluent vers une perte de poids (52) .

Les gastrites et les diarrhées de malabsorption sont souvent également associées à une APLV de type III.

Dans ce type d'allergie digestive retardée, ces affections sont souvent accompagnées de pleurs intenses (plus de 3 heures par jour, plus de 3 fois par semaine et pendant 3 semaines au moins), d'agitation et d'une certaine irritabilité.

II-5-2 Les manifestations cutané-muqueuses

Elles touchent 10 à 39 % des cas (6). Des poussées d'urticaire aiguës associées à des rougeurs, des papules et des démangeaisons sont très fréquemment observées ainsi que des angio-œdèmes qui s'expriment le plus souvent par un gonflement au niveau des lèvres, de la langue, du palais et des cordes vocales avec une sensation de serrement de la gorge lors des formes les plus graves (6). Ces angio-œdèmes sont d'ailleurs souvent retrouvés lors des tests de provocation par voie orale (TPO). Cette allergie cutanée est généralement impliquée dans les formes d'APLV de type I et traduit souvent une manifestation d'anaphylaxie (55).

Des poussées eczémateuses associées à un prurit et une sécheresse de la peau, symptômes de la dermatite atopique, sont des manifestations non spécifiques d'un mécanisme immunologique (56). Elle apparaît souvent entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois de vie avec une évolution chronique sous forme de poussées. Certaines formes d'eczéma particulièrement sévères peuvent avoir des répercussions sur la courbe de poids et générer de l'anémie (6). Chez un enfant de moins d'un an, un eczéma sévère, récidivant et résistant aux dermocorticoïdes devra être un élément évocateur dans le diagnostic d'une APLV.

A l'heure actuelle, l'évocation de l'allergie alimentaire dans le cadre d'une dermatite atopique n'est pas encore si évidente que cela. Cependant, on estime que 50 à 70 % des nourrissons

souffrant de dermatite atopique pourraient être également atteint d'APLV (57). Le lait de vache est d'ailleurs le second aliment mis en cause dans les cas d'eczémas sévères à modérés dus à une allergie alimentaire, comme c'est également le cas dans les poly-allergies alimentaires (œuf, arachide ...)(55).

IL faut également ajouter à ces allergies cutanées la présence de pleurs, de perte de poids ainsi que de troubles du sommeil (6).

IL est possible de développer ces symptômes par simple contact cutané avec le lait de vache.

II-5-3 Les manifestations respiratoires

A la différence des pneumallergènes, les trophallergènes (du grec *Troph* - nourriture) sont peu responsables d'allergies respiratoires. Leur fréquence de survenue est de 20 à 30 % (38). En effet, ce sont des manifestations qui restent rarement isolées. La place de l'interrogatoire clinique sera prépondérante, car si ces signes respiratoires surviennent après l'ingestion de PLV et/ou sont associés à une dermatite atopique, ils pourront alors être révélateurs d'une allergie alimentaire de type APLV.

Ces manifestations respiratoires peuvent se traduire par des rhinites, de l'asthme voire par une maladie pulmonaire chronique.

La rhinite (qui survient chez 70 % des personnes lors de la réalisation du TPO (52)) avec prurit nasal, éternuements, obstruction nasale, et rhinorrhée associée ou non à une conjonctivite est une manifestation dépendante des IgE (56).

Dyspnée, respiration sifflante, essoufflements et oppression thoracique peuvent être révélateurs d'une forme respiratoire plus sévère comme l'asthme (56). Il peut être induit par des formes aussi bien immédiates que retardées. Cet asthme peut parfois même aller jusqu'à des bronchospasmes sévères au cours d'un choc anaphylactique. L'asthme réfractaire aux traitements et associé à une clinique digestive et/ou cutanée doit être évocateur d'un symptôme de l'APLV.

Forme grave mais rare, le lait de vache peut être à l'origine d'une maladie pulmonaire chronique : Le Syndrome de Heiner (52). C'est une pathologie qui ne semble pas être médiée par les IgE. Les enfants se présentent généralement avec une infiltration pulmonaire à la

radiographie, associée à une toux chronique, une tachypnée, une anémie ferriprive, une hémosidérose ainsi qu'un retard de croissance (56). Ce syndrome est dû à des anticorps précipitants du lait.

Quelques otites moyennes récurrentes peuvent également être retrouvées chez l'enfant allergique.

II-5-4 Les manifestations généralisées et choc anaphylactique

Ce sont des formes d'allergies très préoccupantes, puisque les manifestations les plus sévères peuvent engager le pronostic vital de l'enfant. Ces manifestations ne touchent bien heureusement que quelques enfants allergiques, et ne surviennent que dans 0,8 à 9 % des APLV (6).

Elles résultent d'une hypersensibilité de type I. Leur délai d'apparition est assez court, allant de quelques minutes à quelques heures après contact avec la protéine de lait et ces manifestations ne persistent que rarement au-delà de 24h (55) (58). Les premiers signes sont localisés avec une atteinte de la sphère oro-pharyngée caractérisée par le syndrome d'allergie oral (prurit buccal et oculaire, écoulements nasaux et oculaires), et de la sphère digestive (vomissements). Dans un second temps ces signes peuvent être suivis par des réactions plus étendues avec des urticaires généralisés, des œdèmes de Quincke, voire une atteinte de plusieurs organes par des troubles de la respiration, une hypotension, des malaises, un collapsus, ... De plus, témoins d'une anaphylaxie digestive, des diarrhées peuvent survenir secondairement à ces symptômes (57). Le choc anaphylactique quant à lui, manifestation généralisée la plus grave, résulte d'un état de choc cardiovasculaire associé à des bronchospasmes (58).

II-6 Les méthodes de diagnostic

Du fait de sa clinique extrêmement variée, du manque de spécificité des symptômes d'une allergie alimentaire et du caractère assez commun de ces manifestations chez le jeune enfant (pleurs, diarrhée ...), il est assez difficile de poser un diagnostic sur l'APLV. De plus, dans un grand nombre de cas, le terrain atopique du patient favorise le développement d'allergies croisées.

Le protocole d'un diagnostic concluant repose d'abord sur la réalisation d'une anamnèse avec l'étude des symptômes, des habitudes alimentaires de l'enfant ainsi que de ses antécédents familiaux. L'exploration se poursuit avec la réalisation des tests diagnostiques appropriés qui pourront dans certains cas être confirmés par un régime d'éviction des PLV suivi par un test de provocation orale (TPO) (32). Lors de manifestations cliniques immédiates caractéristiques d'une APLV IgE dépendante, le diagnostic repose sur les « *prick tests* » et le dosage des IgE sériques spécifiques. Cependant, en présence de symptômes retardés dont le mécanisme est principalement IgE indépendant, il faut recourir à l'utilisation de « *patchs tests* » (6). Ces trois tests seront détaillés dans la suite de ce travail. Le récapitulatif des tests à réaliser est répertorié dans le **Tableau IV**. La Société Européenne de Gastro-Entérologie, d'Hépatologie et de Nutrition Pédiatriques (ESPGHAN) ainsi que l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) ont d'ailleurs publié des recommandations qui corroborent ce protocole (59) (22).

Tableau IV : Les différents tests allergologiques réalisables en fonction du type d'APLV

Tests allergologiques	APLV IgE médiée	APLV non IgE médiée
Prick test	✓	
Patch test		✓
Dosage des IgE spécifiques	✓	
Régime d'éviction	✓	✓
TPO	✓*	✓

*En cas d'APLV IgE médiée suspectée, lorsque la réaction initiale est sévère, il est inutile voire dangereux de réaliser un TPO pour confirmer le diagnostic (22).

II-6-1 Interrogatoire et histoire clinique

Dans le cadre de l'exploration d'une APLV, l'anamnèse et l'enquête allergologique sont des éléments essentiels afin de pouvoir orienter l'enfant vers les tests diagnostiques les plus appropriés. Elles permettent de préciser les réactions pathologiques et de définir leurs circonstances de survenue (40).

Dans le cas des formes IgE médiées, en raison du faible intervalle de temps entre l'ingestion des PLV et l'apparition des symptômes, le contexte clinique est très évocateur de l'allergie. Les APLV non IgE médiées sont quant à elles plus compliquées à déterminer car les analogies sont moins évidentes à déceler.

Un score, nommé le « CoMISS® 0-33 » a été mis au point pour aider au diagnostic de l'APLV, notamment dans le cas des formes non IgE médiées. Sous forme de questionnaire, il permet d'évaluer et de quantifier un certain nombre de symptômes de l'APLV afin d'orienter vers une suspicion (basée sur la présence concomitante de plusieurs symptômes) ou une exclusion de cette allergie. Il permet également de suivre l'efficacité de la prise en charge de la pathologie. Cet outil reste très utile pour aider au diagnostic précoce d'une allergie, mais son efficacité gagnerait à être étudiée dans une étude randomisée (60).

Lorsque deux symptômes ou plus apparaissent au niveau de plusieurs organes, alors la suspicion d'allergie alimentaire est beaucoup plus forte (38). Dans le cas d'une suspicion d'APLV chez un nourrisson exclusivement alimenté avec du lait, la survenue de vomissements, de diarrhées après le biberon ou d'une dermatite atopique après passage au lait artificiel, sont des signes en faveur d'un diagnostic allergique aux PLV.

L'histoire clinique repose sur une recherche minutieuse des antécédents familiaux de maladie atopique, qui peut parfois remonter jusqu'aux informations transmises par les grands-parents. Si un parent de la famille présente une maladie atopique, quel que soit le type d'allergie, l'enfant a alors une probabilité bien plus élevée de devenir allergique ou de développer un terrain atopique. En effet 30 à 50 % des enfants développeront une maladie allergique si un des parents est lui-même atteint et ce pourcentage est de 60 à 80 % lorsque les antécédents familiaux touchent les deux parents (61). L'évocation de tous les symptômes allergiques, même ceux considérés comme légers par les parents est un élément crucial pour orienter le diagnostic.

En plus de l'enquête menée auprès de l'enfant et de sa famille, cette consultation s'accompagne d'un examen clinique détaillé des symptômes de l'enfant et de son état staturo-pondérale (14).

II-6-2 Enquête alimentaire

Elle permet d'avoir une vision globale et précise des habitudes alimentaires du patient. L'idéal est de tenir un journal alimentaire sur une période de 7 à 15 jours consécutifs. Cela permettra de comprendre le type d'aliments consommés et à quelle fréquence. Il est également judicieux de conserver les étiquettes alimentaires (50). Chez le nourrisson exclusivement nourri avec du lait, l'enquête est basée uniquement sur le type de lait utilisé : poudres industrielles, lait maternel, hydrolysats (62). En revanche pour le jeune enfant ayant déjà entamé sa diversification alimentaire, ce journal de bord est nécessaire pour notifier l'ensemble de ses consommations, les menus de chaque repas avec leurs horaires de prise ainsi que les symptômes allergiques et leur moment de survenue. Ces informations permettront de comprendre s'il y a consommation d'allergènes masqués et de repérer d'éventuelles analogies chronologiques entre les aliments et les symptômes (21).

II-6-3 Les tests allergologiques cutanés

Ce sont les tests de première intention dans le diagnostic allergologique.

Les examens cutanés réalisés afin de diagnostiquer l'APLV vont être différents en fonction du mécanisme immunologique mis en œuvre (63). En effet les formes IgE dépendantes sont mises en évidence par les « *prick tests* » (64), alors que les formes non IgE dépendantes sont plutôt décelées par les « *patches tests* » (63). Dans un souci d'interprétation et d'efficacité des techniques de diagnostic, des valeurs seuils ont été établies par certains auteurs, pour les tests cutanés ainsi que pour le dosage des IgE sériques spécifiques. Elles permettent de prévoir une réaction clinique avec une probabilité de plus de 95 % de chances d'être allergique (64). Cela permet également de diminuer le nombre de TPO réalisés, car ces tests provoqués ne sont pas sans risques pour les enfants allergiques qui présentent des réactions sévères au contact des protéines de lait (65). Un arrêt des traitements antihistaminiques et corticoïdes est préconisé cinq jours avant la réalisation des tests afin de ne pas altérer la réactivité cutanée

(50). L'interprétation des résultats de ces tests devra toujours être corrélée avec l'histoire de l'enfant. La réactivité cutanée grandissant avec l'âge, un résultat négatif n'exclut pas nécessairement la présence d'une allergie, surtout si le tableau clinique semble fortement suggérer une allergie alimentaire. Il conviendra de renouveler ces examens tous les ans, afin de contrôler si la positivité n'a pas évolué avec le temps (66).

II-6-3-1 Le « *prick test* »

Doté d'une grande performance diagnostique, cette technique simple et rapide (à lecture immédiate) est effectuée en première intention chez l'enfant suspecté d'être atteint d'une APLV IgE dépendante avec des manifestations cliniques immédiates (67). Il est réalisable dès les premières semaines de vie, et présente une grande spécificité (peu de faux positifs) (21). Cependant, cet examen a une faible sensibilité dans les formes retardées ne révélant que 25 % des cas positifs (63). Comparable à l'intradermoréaction, le *prick test* permet de suggérer une sensibilisation à plusieurs allergènes en déposant quelques gouttes de l'allergène à étudier (dans notre cas la préparation lactée utilisée par l'enfant) sur la peau afin de produire une réaction allergique contrôlée et de faible ampleur. Cette technique a pour but de provoquer la rencontre entre les mastocytes dermiques porteurs d'IgE et les allergènes (21). Cependant le *prick test* ne permet pas de différencier une sensibilisation d'une allergie alimentaire. Pour étayer le diagnostic, il faudra poursuivre l'exploration et réaliser d'autres tests comme le TPO.

Le *prick test* est pratiqué à partir de lait natif consommé par l'enfant, c'est-à-dire de lait frais, puisque les extraits d'allergènes d'origine bovine ont été retirés du marché (6). Il peut être également réalisé sur de la caséine standardisée (Cooper®) ou du beurre qui contient une petite quantité de protéines de lait. En cas de positivité avec du beurre, cela peut être révélateur d'une APLV plus sévère. Il peut être également judicieux de tester différents hydrolysats extensifs de lait afin d'orienter le choix du lait de substitution et/ou de révéler une éventuelle allergie à ces différentes formulations (64). Chez le bébé, ce test est généralement réalisé avec six substances : lait de vache, arachide, blanc d'œuf, soja, poisson et farine de blé. Ce qui permet de mettre en évidence de possibles allergies croisées.

En pratique, à l'aide d'une courte aiguille, on pique l'épiderme à travers une goutte de liquide (contenant les allergènes à tester) déposée sur l'avant-bras. Pour le nourrisson, l'examen est plutôt réalisé sur la peau du dos, car on y décèle plus de mastocytes, et que la réactivité en est améliorée (68). Pour s'assurer de la fiabilité du test, on utilise de la glycérine comme témoin négatif et de la codéine comme témoin positif. Au bout de 15 minutes, le test est considéré comme positif si on obtient au point d'injection, une papule d'au moins 3 mm, accompagnée d'un érythème périphérique (69). Les résultats des tests cutanés n'ont de valeur que s'ils sont confirmés par un TPO, si l'intensité des réactions initiales allergiques le permettent. Un résultat négatif n'exclut pas nécessairement une absence d'allergie (qualité imparfaite de l'extrait antigénique, degré de sensibilisation, quantité des mastocytes), surtout si le tableau clinique est évocateur. En revanche un diamètre d'induration de plus de 15 mm est le témoin d'une valeur prédictive positive de 95 % rendant le TPO inutile (70).

Pour les extraits de caséine, un diamètre de *prick test* de plus de 3 mm permet également une identification fiable des enfants allergiques dans plus de 80 % des cas (71).

II-6-3-2 Le « *patch test* »

Ce sont des tests épicutanés, également nommés *Atopy patch test* (ATP). Ils sont révélateurs d'une sensibilisation induite par les réactions de type retardées (72). Ils sont utilisés en seconde intention après le *Prick test* et/ou le dosage des IgE, chez les enfants qui souffrent de manifestations retardées cutanées (dermatite atopique) et digestives non spécifiques, symptômes souvent secondaires d'un mécanisme à médiation cellulaire (73). Cet examen va permettre de reproduire un eczéma de façon expérimentale au niveau de la zone où l'allergène a été appliqué (62). Il consiste à mettre l'antigène (lait) au contact de la peau pendant 48h, grâce à un système de cupule de 12 mm (*Finn Chambers*®) qui va maintenir l'allergène sous occlusion (72). Le *patch test* est positionné médio-dorsalement, de part et d'autre de la colonne vertébrale, sur une zone exempte d'eczéma. La lecture des *patches* (allergène et témoin) est réalisée à J+3 par l'allergologue (74). La sensibilité de l'examen augmentant avec l'âge, sa lecture et son interprétation doivent être corrélées avec l'âge de l'enfant. En effet, on sait que ces *patches* se révèlent positifs chez seulement 50 % des enfants de moins de 6 mois qui souffrent d'APLV contre 82 % à partir de 1 an (33). Ce test est considéré

comme positif dès lors que l'on peut constater l'apparition de lésions eczémateuses (rugosité, vésicules) à l'endroit où le *patch* a été placé, avec la présence d'une induration et d'au moins sept papules (21). Pour aider les allergologues dans la lecture de ces tests, l'*European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD) a déterminé des critères internationaux d'interprétation afin de distinguer les réactions positives, de celles douteuses et négatives (parfois une réaction de simple irritation peut se produire) (**voir Tableau V**)(75).

Tableau V : Critère de lecture des ATP émis par l'*European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD)

Lecture	Clinique	Résultats
0 ou -	Pas de réaction	Négatif
± ou ?	Erythème simple	Douteux
+	Erythème, infiltration	Faible Positif
++	Erythème, papules	Positif
+++	Erythème, papules nombreuses voire disséminées	Positif
++++	Erythème, vésicules	Très Positif
IR*	Effet savon ou shampoing, nécrotique	Irritation, Négatif

*IR : Réaction d'irritation ; 0/- : absence de réaction cutanée ; ±/? : réaction cutanée très légère à l'interprétation ambiguë ; + : réaction cutanée présente ; ++/+++ : forte réaction cutanée ; ++++ : réaction cutanée sévère (17)

En fonction de l'aspect de la peau, lorsque celle-ci est a été en contact prolongé avec l'allergène, et en comparaison avec l'apparence de la peau située sous le patch test contrôle, le médecin peut faire une interprétation des résultats de l'ATP. On estime que le test est positif dès lors qu'une réaction cutanée caractéristique s'est produite, c'est-à-dire à partir du grade +.

Ce test cutané reste quand-même assez limité, par la présence de faux positifs et de faux négatifs, liée à l'absence de standardisation de la préparation allergénique. Comme en témoigne le **Tableau V**, l'interprétation des résultats reste assez délicate.

Le *patch* prêt à l'emploi Diallertest® n'est plus commercialisé dans les pharmacies. Le laboratoire biopharmaceutique DBV Technologies (en collaboration avec *Nestlé Health Science*), spécialisé dans les allergies alimentaires, a développé le test MAG1C. C'est un test prêt à l'emploi, standardisé qui a pour ambition de diagnostiquer les APLV chez le nourrisson. Pour le moment, il faut encore attendre la validation par les autorités réglementaires compétentes avant sa commercialisation.

II-6-4 Les tests biologiques : le dosage des IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques dirigées contre les protéines du lait de vache permet d'une part de corroborer la sensibilisation IgE dépendante mise en évidence par les tests cutanés, mais également de suivre l'évolution de la sensibilisation et l'acquisition éventuelle de la tolérance à l'allergène. Le dosage des IgE totales peut être réalisé lorsque l'allergène responsable des manifestations allergiques n'a pas été identifié, ce qui permettra de dépister un terrain allergique global chez l'enfant. Dans de rares cas, lorsque l'exécution des tests cutanés semble compromise (absence de peau saine, nécessité de la prise du traitement antihistaminique), ce dosage est effectué en première intention.

Le dosage est réalisé avec le sérum du patient selon la technique RAST (*Radioallergosorbant Test*) (14). C'est un test sanguin qui peut être pratiqué pour le lait de vache et les protéines du lait (α -La, β -Lg et caséine) (64).

Il existe une correspondance entre le dosage des IgE spécifiques et les résultats du TPO (64). A la suite d'études randomisées en double aveugle, certains auteurs vont même plus loin en définissant une valeur seuil des IgE spécifiques déterminée par la méthode *Cap System*® avec une valeur prédictive d'allergie de 95%, traduisant le fait qu'au moins 95% des enfants ayant un taux d'IgE spécifiques « anti-PLV » supérieur à cette valeur-seuil sont atteints d'APLV (14). Selon les études, une fourchette de concentrations des IgE comprises entre 3,5 kU/L et 88,8 kU/L a été déterminée afin de révéler une APLV (76). Mais ces concentrations évoluant avec l'âge et l'intensité des manifestations cliniques, il semble difficile de pouvoir définir une valeur seuil qui à elle-seule pourrait pronostiquer d'une APLV (77). Ces résultats seront donc à corréler avec ceux obtenus avec les tests cutanés mais également avec l'histoire de l'enfant ainsi qu'avec ses manifestations cliniques.

Le suivi de la concentration des IgE spécifiques « anti-PLV » permet de donner une indication sur le moment le plus propice à une réintroduction des PLV (78). Ainsi, des taux stables ou élevés indiqueront que la réintroduction ne doit pas encore être réalisée, alors qu'une diminution des concentrations est un témoin favorable pour une réintroduction plus précoce des PLV.

II-6-5 Le régime d'éviction d'épreuve

Le régime d'éviction d'épreuve à visée diagnostique est à différencier du **régime d'exclusion thérapeutique** qui se pratique sur le long terme et représente une partie des traitements disponibles de l'APLV (50). Cette diète d'épreuve associée à un **TPO** sont les deux éléments diagnostics les plus pertinents pour conclure ou exclure une APLV (32). Le diagnostic de certitude repose sur la suppression des symptômes pendant le régime d'éviction et leur résurgence lors de la réintroduction de l'allergène (79).

Lors du déroulement du bilan allergologique, il est légitime d'avoir recours à ce régime d'épreuve afin de confirmer ou d'infirmer la possibilité d'une APLV lorsque les éléments cliniques sont cohérents et le diagnostic de l'APLV présumable. Mais il est également judicieux de réaliser une éviction des PLV chez un enfant suspecté d'être atteint d'une forme retardée pour qui il y aurait des discordances entre un tableau clinique évocateur d'une allergie alimentaire et des résultats négatifs des tests diagnostiques (80). C'est le cas notamment chez le nourrisson, souffrant de dermatite atopique ou de manifestations digestives non spécifiques résistantes aux traitements, alors même que les résultats du *patch test* sont négatifs.

Que l'enfant soit allaité ou non, il faut supprimer toutes les sources de protéine de lait de vache de l'alimentation de l'enfant (22). Les mamans qui souhaitent poursuivre l'allaitement devront exclure de leur alimentation tous les produits laitiers pendant 3 à 14 jours (22). Afin qu'elles puissent couvrir leurs besoins nutritionnels journaliers, une substitution maternelle en calcium (1g/jour) et en vitamine D (800 UI) pourra être mise en place (32). Ce régime à visée diagnostique doit être réalisé sur une courte période. On recommande une durée de **3 à 5 jours** en cas de réactions **immédiates** (vomissements, angio-œdèmes) et **2 à 4 semaines** lors de **réactions retardées** (22). Pour les enfants nourris avec des préparations industrielles,

la substitution des PLV est faite avec un **hydrolysat poussé de protéines de lait**. Puis, elles seront réintroduites par la suite pour voir si les symptômes réapparaissent. Cependant, en présence d'allergies alimentaires croisées ou d'allergies aux hydrolysats de substitution qui représentent jusqu'à 10 % des APLV, les résultats du régime seront faussés (62). Dans ce dernier cas, une substitution de l'hydrolysat poussé de protéines de lait par une formule à base d'acides aminés pourra être effectuée avant d'exclure une APLV.

II-6-6 Les tests de provocation alimentaire

Ce sont les tests de **référence** dans la détermination de l'APLV, puisque ce sont les seuls qui permettent de distinguer une simple **sensibilisation** aux PLV d'une **réelle allergie**, indépendamment du mécanisme immunologique mis en jeu. Ils ont pour but de reproduire les signes cliniques allergiques tout en évitant l'apparition de **graves réactions**. Aux vues des risques potentiellement générés, ils ne sont utilisés que lorsque les autres éléments (signes cliniques, tests cutanés, dosage IgE) ne sont pas suffisants pour poser le diagnostic de l'allergie (14).

II-6-6-1 Le test de provocation labial

Le test de provocation labiale consiste à déposer une goutte de la substance incriminée dans l'allergie (lait de vache dilué dans de l'eau) sur la lèvre inférieure de l'enfant, région riche en mastocytes muqueux (66). Après un quart d'heure, il faut rechercher la présence de signes d'inflammation là où la goutte a été déposée (47). Quatre grades ont été définis afin de quantifier l'ampleur de l'allergie (62).

- Grade 1 : rougeur de la lèvre au contact de l'allergène (peu évocateur)
- Grade 2 : œdème de la lèvre et urticaire sur le menton
- Grade 3 : urticaire étendue à la joue, larmolement, rhinorrhée
- Grade 4 : atteinte systémique, prurit sur eczéma au niveau des plis, râles sibilants, toux, rares nausées

C'est un test qui est assez intéressant à réaliser au début d'une suspicion d'APLV puisqu'il ne requiert pas de surveillance hospitalière. Mais sa faible sensibilité et sa spécificité insuffisante

nécessitent la réalisation d'autres tests complémentaires comme le TPO afin de gagner en efficacité diagnostique (47).

II-6-6-2 Le test de provocation oral

C'est le Test « **gold-standard** » de l'APLV, particulièrement dans le cas des formes non IgE médiées. Il permet de confirmer les résultats obtenus à la suite du régime d'exclusion diagnostique (81).

On parle soit de **test de provocation par voie orale** (TPO) lorsque la réintroduction progressive de l'allergène est réalisée après un régime d'éviction d'épreuve dans le but de **diagnostiquer** une éventuelle allergie ; soit de **test de « réintroduction »** lorsque cette même technique est réalisée afin d'évaluer le taux de **tolérance** acquis aux PLV, suite à un régime d'exclusion thérapeutique réalisé sur une période d'au moins 6 mois (79).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié un document rappelant toutes les conditions nécessaires à la réalisation d'un TPO (voir **Tableau VI**) (82). En particulier, ce test doit être réalisé sous étroite surveillance au sein d'un milieu spécialisé **hospitalier** notamment à cause du risque de survenue de manifestations allergiques sévères comme le choc anaphylactique.

Ce test consiste à administrer des doses croissantes de PLV toutes les 20 à 30 minutes. En l'absence de manifestations cliniques, on peut aller jusqu'à atteindre une dose qui pourrait être normalement consommée par l'enfant (22). Il est réalisé dans un premier temps avec des PLV cuites, mais peut être élargi avec du lait cru, en cas de négativité avec les produits cuits (83). Cet examen est réalisé à l'aide d'un placebo (compote, amidon) utilisé comme contenant de la substance allergénique à tester. Ce test permet de déterminer la dose cumulée réactogène (DCR) , ainsi que la nature des manifestations cliniques suite à l'ingestion de PLV (19).

Dans certains cas, notamment lorsque les tests cutanés sont positifs et le taux des IgE spécifiques supérieur à la VPP, le tout corroboré par une anamnèse évocatrice d'une APLV, il devient inutile voire risqué pour un enfant sujet à de violentes manifestations cliniques de réaliser un TPO (81).

Tableau VI : Conditions nécessaires à la réalisation d'un TPO (82)

<u>Lieu</u>
Hôpital ou clinique disposant d'une unité d'hospitalisation ambulatoire
<u>Personnel</u>
Personnel para médical spécialisé comportant au minimum un médecin ayant une expérience des procédures et une compétence spécifique
<u>Equipement d'urgence</u>
Chariot d'urgence
<u>Structure d'urgence ou de réanimation à proximité</u>
Une équipe de réanimation ou d'urgence doit être disponible sur le site et pouvoir intervenir en moins de 5 minutes ou moins de 30 minutes en fonction du risque général évalué avant le TPO
<u>Autres dispositifs</u>
La possibilité de surveillance respiratoire doit être envisagée, tout comme l'utilisation d'un monitoring tensionnel. La pose d'un accès veineux est justifiée si le risque de réaction grave est probable et si cet accès veineux risque d'être compliqué à mettre en place rapidement
<u>Durée de la période d'observation</u>
Elle varie entre 1 heure minimum et 4 heures en fonction des réactions précédentes éventuelles. Une information concernant les réactions retardées doit être délivrée à la famille
<u>Contre-indications</u>
Le test ne doit pas être réalisé quand l'aliment a occasionné une réaction mettant en jeu le pronostic vital récemment ou si l'enfant a une condition médicale pouvant poser un problème lors des gestes d'urgence (atteinte respiratoire sévère, affection cardiaque)

II-6-7 Conclusion

C'est la symptomatologie de l'enfant qui va permettre de motiver le choix des différents tests diagnostiques réalisés. Les schémas diagnostiques à respecter pour une suspicion d'APLV médiée ou non par les IgE ont été répertoriés en **Figures 5 et 6**.

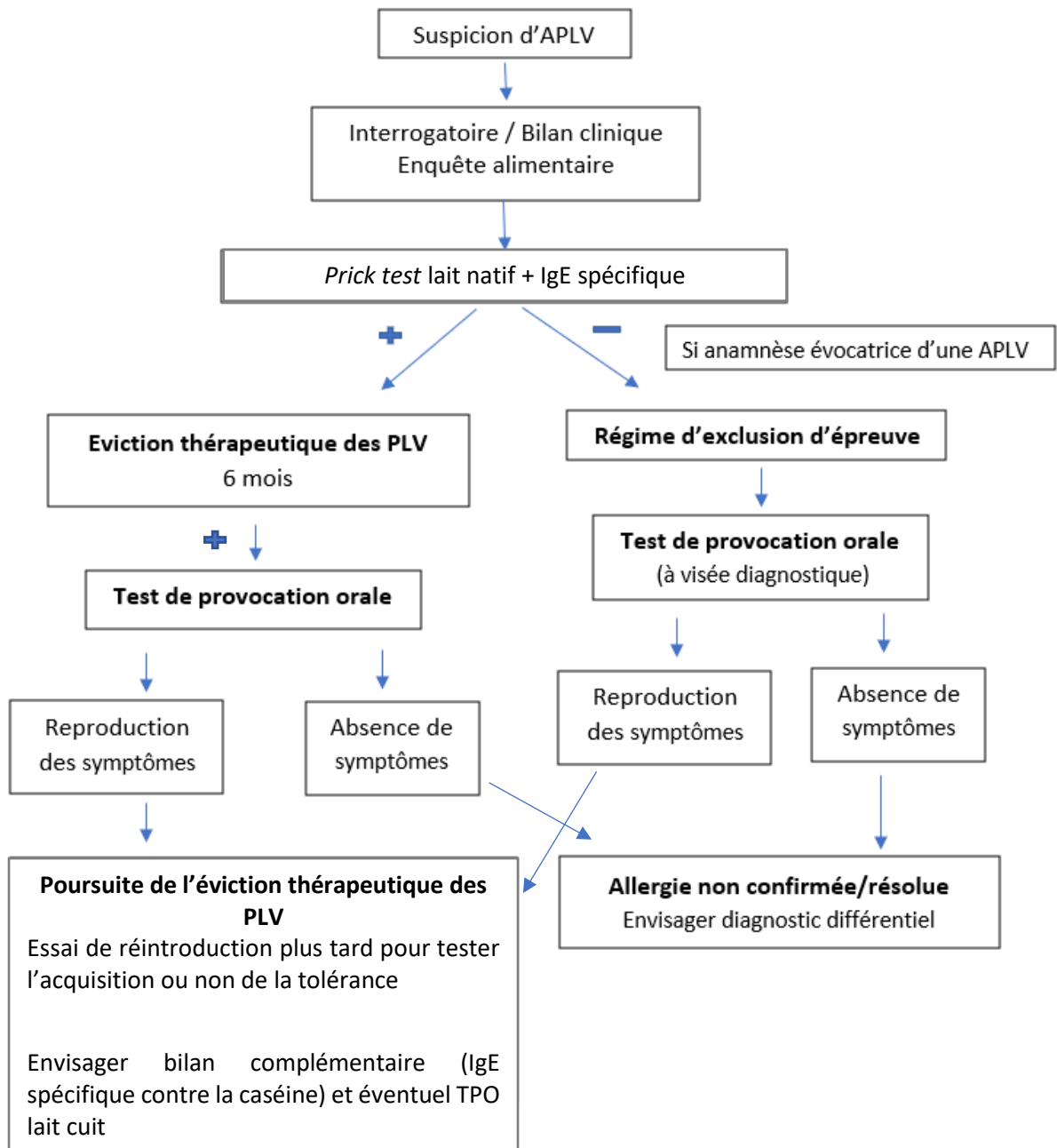


Figure 5 : Arbre décisionnel en cas de suspicion d'une APLV associée à des manifestations cliniques immédiates (6) (84)

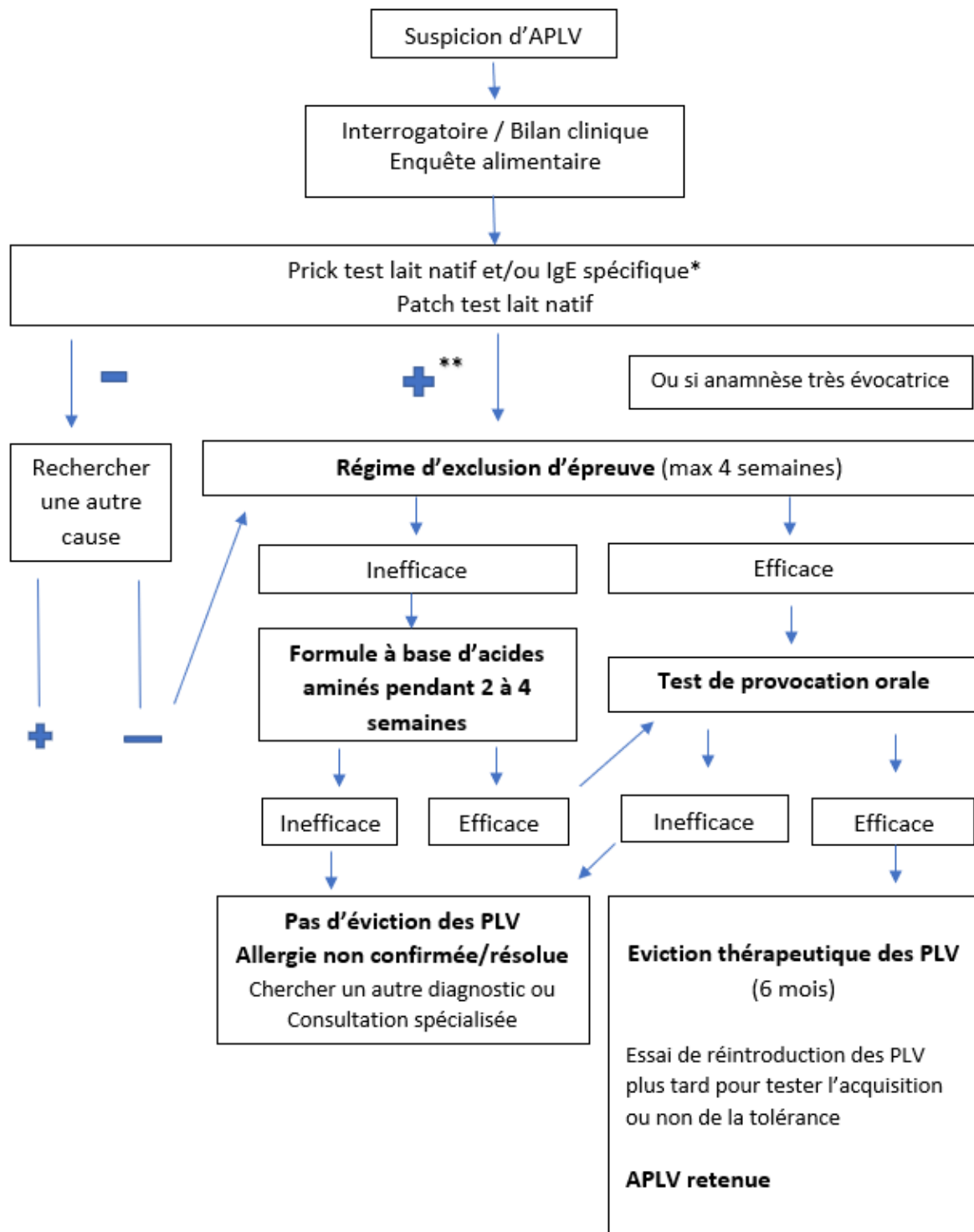


Figure 6 : Arbre décisionnel en cas de suspicion d'une APLV associée à des manifestations cliniques retardées (6) (84)

* : Lors de manifestations cutanées ou digestives chroniques, il existe un intérêt diagnostique à réaliser un Prick test et/ou un dosage des IgE spécifiques (73)

** : Au moins un test positif

PARTIE 2 – LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

A L’OFFICINE

I – Le régime d’éviction thérapeutique

Comme toute pathologie allergique d’origine alimentaire, le traitement de l’APLV repose sur un **régime d’éviction prolongé** de toutes PLV non hydrolysées. Le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie (SFP) (85) recommande d’ailleurs, après établissement du diagnostic, une suppression de ces protéines pendant 6 mois ou jusqu’à l’âge de 9 voire 12 mois (34). Lorsque l’allaitement exclusif ne peut être réalisé, à cette éviction s’ajoute la prescription d’un lait de substitution jusqu’à l’acquisition d’une tolérance qui survient généralement au cours de la deuxième année de vie (dans 60-75% des cas) (86).

I-1 L’allaitement maternel

Pour les enfants exclusivement allaités, **un régime** excluant les PLV sera proposé à la **mère** pendant deux à quatre semaines et suivi en cas de réussite par une réintroduction progressive des PLV, afin de trouver la dose maximale tolérée chez le nourrisson (51) . En revanche, si on observe un échec du régime maternel, alors ce dernier est abandonné et une autre pathologie est recherchée.

Pour les enfants déjà alimentés avec des préparations pour nourrissons (laits de « 1^{er} âge ») avant le diagnostic d’APLV mais qui bénéficient encore d’un allaitement mixte, il est recommandé de poursuivre un allaitement exclusif, sans régime d’exclusion pour la mère.

I-2 Le choix du lait de substitution

La prise en charge diététique de l'enfant est cruciale pour assurer son bon **développement** et répondre à ses besoins protéiques et énergétiques élevés (68). Un « arsenal » de **laits de substitution** a donc été élaboré afin de permettre une éviction de l'allergène en cause sans compromettre la croissance staturo-pondérale et la minéralisation osseuse des enfants (87).

I-2-1 Les laits de protéines de lait de vache extensivement hydrolysés

Ces **hydrolysats extensifs** (eHF) de PLV sont les laits de substitution de première intention, car ils sont tolérés dans 90% des cas (88).

Dans ces préparations, les protéines de lait ont été **fragmentées** par la chaleur et par voie **enzymatique**. Ce processus, l'hydrolyse poussée, permet d'obtenir des **petits peptides** de **protéines** (PM 1500 et 5000 Daltons) et des **acides aminés libres** afin de faire disparaître les fractions allergisantes présentes sur les protéines. Le produit final ne doit pas contenir plus de 1% de protéines immunoréactives par rapport au contenu total en protéines (89).

Il existe deux types d'hydrolysats de protéines : les hydrolysats de caséines et les hydrolysats de protéines du lactosérum. L'ensemble des hydrolysats disponibles sur le marché officinal est répertorié dans le **Tableau VII**. Certains d'entre eux sont supplémentés en acides aminés.

Tableau VII : Les Hydrolysats extensifs des protéines du lait de vache disponibles en officine

Les Hydrolysats poussés de caséines	Les hydrolysats poussés de protéines du lactosérum
Novalac Expert Allernova® (Ménarini)	Alfaré® HMO® (Nestlé)
Nutramigen® LGG (Mead Johnson) *	Althéra® HMO® (Nestlé)
Nutriben® APLV hydrolysé (Nutriben)	Pepticate® SYNEO® (Nutricia)
Prégestimil® (Mead Johnson)*	

*supplémentés en acides aminés

Ces hydrolysats sont dépourvus de lactose à l'exception de **Pepticate® SYNEO®** et d'**Althéra®**. En effet, le **lactose** permet une **meilleure acceptabilité** du substitut par l'enfant.

On note un ajout de **probiotique** dans les formules de **Nutramigen LGG®**. En effet, plusieurs études ont se sont attachées à démontrer que l'enrichissement de l'hydrolysate par le *Lactobacillus rhamnosus GG* permet d'accélérer l'acquisition d'une tolérance aux PLV chez le nourrisson par rapport à une formule sans probiotique (90).

Concernant les hydrolysats extensifs (eHF) **Prégestimil®** et **Alfaré®HMO®**, leurs formulations en lipides totaux ont la particularité d'être composées à 55% de **triglycérides à chaînes moyennes** (TCM) sous forme d'huile. Cela permet d'améliorer leurs **digestibilités** et d'en faire des préparations adaptées aux nourrissons souffrant APLV et/ou qui ne digèrent ou n'absorbent pas correctement les graisses.

Pour pouvoir accompagner au mieux l'enfant tout au long de sa croissance, certains laboratoires ont mis au point des formulations 1^{er} et 2^{ème} âge (**Nutramigen® LGG 1 et 2**, **Nutriben® APLV hydrolysé 1 et 2**, ...) afin de répondre au mieux à leurs besoins nutritionnels.

Conformément à la réglementation entrée en vigueur le 21 février 2021, la teneur en **DHA** (acide docosahexaénoïque) a été augmentée dans la formulation du **Pepticate® SYNEO®**. Cet acide gras oméga 3 « polyinsaturé » permet d'améliorer les capacités cognitives à 18 mois

(91). Aujourd'hui, toutes les Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) ainsi que les laits de suite 1^{er} et 2^{ème} âge doivent contenir 20 à 50 mg / 100 kcal de DHA.

Il est noté cependant que le goût (**amer**, dû au processus d'hydrolysats) et l'odeur de ces substituts sont souvent peu agréables et peuvent même être un frein à leur acceptation par l'enfant. Il conviendra donc d'utiliser celui qui contente le mieux l'enfant, les substituts à base de protéines de riz étant souvent préférés notamment chez les nourrissons plus âgés.

Ces Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) peuvent toutes être utilisées comme seule source de nutrition pendant les 6 premiers mois de la vie sous réserve d'un contrôle médical, puis comme complément d'une alimentation diversifiée à partir de 6 mois.

Selon le code de la santé publique, et bien que les DADFMS soient soumises au contrôle médical, les hydrolysats poussés de PLV ne sont pas à prescription médicale obligatoire. Cependant, si l'on considère la gravité de la pathologie allergique, la population ciblée et le suivi médical nécessaire, il serait raisonnablement justifié d'avoir une prescription médicale obligatoire pour recourir à ce type de formulations infantiles. Ces préparations sont assez onéreuses, mais elles font l'objet d'une **prise en charge** par la sécurité sociale avec un remboursement sur la base d'un tarif LPPR (92) (Liste des Produits et Prestations Remboursables) lorsque la prescription initiale est hospitalière, c'est-à-dire dans le cas où l'allergie avérée aux PLV a été diagnostiquée dans un établissement de santé spécialisé dans le suivi de cette affection (35).

I-2-2 Les hydrolysats d'acides aminés

Si les hydrolysats poussés de protéines sont efficaces chez 90% des enfants allergiques, il reste cependant 10% des cas dans lesquels les enfants réagissent même au reliquat allergénique présent dans ces formules (92).

Pour pallier cette **allergie plus sévère**, mais également chez les enfants qui souffrent de symptômes extrêmes (22) (forme anaphylactique, entéropathie sévère), il faut recourir à des **hydrolysats d'acides aminés**. Dans ces préparations, les éléments constitutifs des protéines,

à savoir les acides aminés, ont été ajoutés un par un afin qu'il n'y ait plus d'allergène présent dans la formule utilisée chez l'enfant (93). Ces préparations ont la particularité de posséder une part azotée constituée exclusivement **d'acides aminés libres** et une part glucidique dépourvue de lactose.

Plusieurs de ces préparations existent sur le marché officinal :

- **Neocate Junior® 1-10 ans** arôme neutre (Nutricia) et **Neocate Junior® 3-10 ans** arôme fraise et vanille (Nutricia)

- **Puramino®** (Mead Johnson)

- **Novalac Expert AminA®** (Ménarini)

- **Alfamino® HMO®** (Nestlé)

} Utilisation possible dès la naissance

Les propriétés organoleptiques de ces préparations sont assez similaires à celles des eHF de PLV, avec un goût assez **amer**, ressenti notamment chez les enfants ayant déjà été nourris avec des laits standards.

L'indication de ces aliments diététiques est limitée aux enfants de moins de 10 ans souffrant **d'allergies poussées aux hydrolysats de protéines** et/ou de **poly-allergies alimentaires**. Une **prescription initiale** doit provenir d'un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de l'allergie aux hydrolysats de protéines. Une **réévaluation annuelle** doit être réalisée, soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins. Les renouvellements quant à eux peuvent être effectués par le médecin traitant (94).

Dans ces conditions de prescriptions, ces préparations bénéficient d'un remboursement par la sécurité sociale avec un LPPR.

I-2-3 Les préparations à base de protéines de riz

Indiquées principalement dans la prise en charge de l'APLV chez les nourrissons, ce sont des préparations qui constituent une **bonne alternative** aux hydrolysats extensifs des protéines du lait de vache, notamment chez les nourrissons **plus âgés**, en cas d'aversion pour le goût des eHF de PLV (celui des préparations à base de riz étant jugé moins désagréable). Ces préparations peuvent également être proposée aux les familles qui préfèrent éviter la consommation de lait ou de produits d'origine animale.

Leur composition est exclusivement végétale (sauf ajout de cholécalciférol). La fraction protéique de ces préparations infantiles est composée de protéines de riz partiellement hydrolysées. Néanmoins, pour que les qualités nutritionnelles de ces eHF de protéines de riz soient les plus proches possible de celles du lait maternel, et pour conserver l'intégrité protéique de ces laits, ils ont été enrichis avec trois acides aminés : la **lysine**, la **thréonine** et le **tryptophane** (95). On note une absence de lactose dans leurs formulations, la part glucidique étant à base de maltodextrine.

Contrairement aux boissons végétales à base de riz ou d'autres végétaux qui ne sont pas adaptées aux besoins alimentaires des nourrissons et peuvent entraîner de graves carences nutritionnelles, ces eHF de protéines de riz garantissent une croissance satisfaisante chez l'enfant (96). Elles sont également **exemptes d'allergies croisées** avec le lait de vache à la différence du lait de soja (97).

Plusieurs de ces préparations infantiles sont disponibles sur le marché officinal.

- **Modillac Expert riz®** (Sodilac)

- **Novalac® Expert riz** (Ménarini)

- **Prémiriz® 1, 2 et 3** (Prémibio) distribués auprès d'une dizaine de pharmacies partenaires historiques de la marque

La SFP accrédite l'utilisation de ces trois préparations (ainsi qu'une quatrième **Bébé M®** (La Mandorle) celle-ci distribuée en magasins spécialisés exclusivement), parmi tous les laits à base de protéines de riz. Ils ne font cependant **pas l'objet d'un remboursement** par la sécurité sociale.

I-2-4 Le cas particulier des préparations à base de protéines de soja

Exclusivement d'origine végétale, ces préparations infantiles sont constituées de **protéines** issues entièrement du **soja**. Elles sont à différencier des « jus végétaux » de soja qui ne répondent absolument pas aux besoins nutritionnels des nourrissons (98).

Cependant, compte tenu des nombreuses précautions d'utilisations et des risques toxiques chez les enfants, ces préparations végétales ont connu ces dernières années un gros **déclin** d'utilisation. En cause, la mise en évidence **d'allergies croisées** entre le lait de vache et les protéines de soja. Cela concerne 10% des allergies IgE médiées et 47% des allergies non IgE médiées. A noter également le caractère allergisant du soja lui-même (99). De plus, ce sont des laits qui contiennent des **phyto-œstrogènes**, incriminés dans l'apparition de troubles neuro-endocriniens (62), ils sont donc destinés aux enfants de plus de **6 mois** qui ne présentent pas d'allergie associée au soja (35). Pour plus de prudence, l'ANSES recommande même d'éviter l'apport d'isoflavones avant l'âge de 3 ans.

L'essor des hydrolysats poussés de protéines de riz, bien mieux tolérés et quasiment sans nocivité, a contribué à la disparition des préparations à base de soja : aujourd'hui, on ne les trouve plus en officine, le **Modilac Expert® Soja** ayant été supprimé en 2018.

II – Le traitement médicamenteux de la maladie allergique

Depuis plusieurs années, le nombre de cas d'enfants souffrant d'APLV est en constante augmentation. Dans ce contexte, comme vu précédemment, la **prévention** de l'apparition de la pathologie allergique apparaît comme un axe clé dans la prise en charge de l'APLV. Cependant, dans certains cas, malgré une éviction de l'allergène menée de façon rigoureuse les PLV peuvent être difficiles à déceler. Une **exposition accidentelle** corrélée à une sensibilité élevée de l'enfant aux PLV peut conduire à des manifestations plus ou moins sévères. Dans ce cas, la **prise en charge médicamenteuse** reste la seule solution afin d'enrayer la crise allergique.

II-1 Traitement des symptômes aigus de l'allergie

Dans cette partie, nous aborderons la prise en charge des symptômes collatéraux d'une allergie alimentaire qui ne mettent pas en danger le pronostic vital de l'enfant.

II-1-1 Les antihistaminiques

Efficaces sur les symptômes **cutanéomuqueux**, les antihistaminiques H1 sont classiquement utilisés pour traiter les urticaires aigus (100). Ils s'opposent à l'action de l'**histamine**, par antagonisme des récepteurs H1 (62). La dexchlorphéniramine POLARAMINE®, avec sa courte durée de vie, antihistaminique de 1^{ère} génération, peut être utilisée (à partir de 6 ans). Mais pour limiter les effets sédatifs, la loratadine CLARITYNE® (forme comprimé à partir de 30 kgs) et la cétirizine ZYRTEC® (deuxième génération) ainsi que la desloratadine AERIUS® sont également prescrits sous forme de gouttes ou de sirop (62).

II-1-2 Les bronchodilatateurs

Utilisés en cas de respiration sifflante, de crise d'**asthme** sans gravité mais également d'asthme aigu grave, les bronchodilatateurs **β2 agonistes à courte durée d'action** permettent de soulager ces troubles respiratoires (62). Sont donc utilisés, soit le salbutamol VENTOLINE®, soit la terbutaline BRICANYL® afin de lutter contre l'obstruction bronchique.

Pour les enfants qui n'ont pas encore la capacité de synchroniser leur respiration, l'utilisation d'une **chambre d'inhalation** facilitera leur administration.

II-1-3 Les corticoïdes par voie générale

Avec une durée relativement longue, les corticoïdes sous forme de solution buvable ou orodispersible peuvent être utilisés en cas de réaction allergique. Leur action **anti-inflammatoire** et **inhibitrice sur les cytokines** est utilisée pour lutter contre les **œdèmes** et les **démangeaisons** étendues. La dose préconisée est de **1 à 2 mg/kg/j** (pour équivalent prednisone) (100). En pratique, les enfants peuvent utiliser bétaméthasone CELESTENE® solution buvable en gouttes ou prednisolone SOLUPRED en orodispersible.

II-2 Traitement de l'urgence

Les traitements que nous allons développer dans cette partie sont ceux auxquels il faut avoir recours en cas de **choc anaphylactique**. En effet, l'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité sévère, systémique et d'apparition brutale qui demeure la forme la plus grave d'une réaction allergique et nécessite une prise en charge adaptée (101).

II-2-1 L'adrénaline

C'est le traitement de **première intention** dès lors qu'il y a suspicion d'anaphylaxie (102). Lorsque survient un choc anaphylactique (asthme, respiration difficile et sifflante, gorge qui gonfle, altération de l'état général, malaise) la priorité repose sur le traitement **précoce** de l'urgence vitale grâce à l'injection par voie **intra musculaire** d'adrénaline. Par la suite, des traitements annexes, en fonction des manifestations cliniques de la victime, devront être envisagés (100).

L'adrénaline a comme propriétés une action périphérique **vasoconstrictrice** mais également **bronchodilatatrice**. Elle stoppe également la cascade des médiateurs de l'allergie (histamine...).

En France, quatre marques **d'auto-injecteurs** d'adrénaline (AIA) sont commercialisés : Anapen®, Epipen®, Emerade® et Jext® (103). Ils existent sous plusieurs dosages d'adrénaline : 0,15mg, 0,3 mg et 0,5mg (pour Emerade®) par injection. Les recommandations internationales s'accordent sur une dose de **0,01mg/kg** de poids (dose maximale de 0,5mg par injection d'adrénaline) (104). Pour ces AIA, l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) prévoit l'utilisation de 0,15mg pour les enfants entre 15 et 30 kg et 0,3 mg pour les enfants de plus de 30kg et les adultes. L'Emerade® 0,5 mg a obtenu plus récemment une AMM pour les adolescents et les adultes de **plus de 60 kg** (103).

Le pharmacien devra rappeler l'importance du recours à l'adrénaline auprès des familles et les rassurer quant à l'absence de risque à injecter ce traitement, notamment grâce au dispositif de stylo auto-déclencheur qui permet **efficacité** et **sécurité** d'injection (105). En effet, c'est une substance qui est synthétisée physiologiquement par l'organisme et à ce jour il n'existe pas de contre-indication absolue à son utilisation en cas d'urgence allergique (106).

Lors de la délivrance des AIA, il est utile de rappeler les techniques de manipulation des stylos (injection face antérolatérale de la cuisse, possibilité d'injecter au travers d'un vêtement léger) et la nécessité de prendre contact avec le Service d'Aide Médicale d'Urgence en cas d'injection d'adrénaline, puisque cet acte requiert un **suivi médical** (107).

II-2-2 Les bronchodilatateurs

IL est recommandé de démarrer la prise en charge d'un choc anaphylactique avec des $\beta 2$ mimétiques d'action rapide (VENTOLINE® et BRICANYL®) conjointement à l'injection d'adrénaline dans le cas où le patient souffre de **bronchospasmes** (106). Il est recommandé de les administrer par deux bouffées à quelques minutes d'écarts jusqu'à amélioration des symptômes respiratoires.

II-3 La trousse d'urgence

Chez l'enfant qui souffre d'allergie sévère, afin de pallier le moindre risque de survenue d'une éventuelle réaction allergique, cette trousse doit en permanence accompagner l'enfant (59). Elle nécessite d'être organisée et facile d'accès (107).

Elle se compose d'un ou de deux AIA. Mais la Haute Autorité de Santé a statué en faveur de **deux AIA** en cas d'anaphylaxie (108). En effet, deux stylos peuvent être nécessaires lorsqu'il y a un besoin de renouveler la dose, mais uniquement sur décision médicale si la première injection n'a pas produit une réponse suffisante (104). On y trouve également des **corticoïdes** (sirops ou *per os*), des **antihistaminiques H1** par voie orale et un **$\beta 2$ mimétique à inhaler**. Ces médicaments doivent être accompagnés du **protocole d'urgence** rédigé par le médecin dans lequel il fera figurer les indications précises de posologie et les modalités d'utilisation des médicaments de la trousse (100). Un second exemplaire de cette trousse pourra être confié à l'école de l'enfant dans le cadre d'un Plan d'Accueil Individualisé (PAI) que nous développerons dans la partie suivante. Il faudra penser à veiller au contrôle régulier des **dates** de péremption de cette trousse et à la conservation de l'adrénaline dans un endroit n'excédant pas 25°C.

III – L’accompagnement de la prise en charge de l’APLV par le pharmacien d’officine

Bien trop souvent démunis face à l’annonce du diagnostic, les parents des enfants touchés par l’APLV se trouvent face à une maladie qui leur est inconnue. Mais qui nécessite certaines connaissances (nutritionnelles, signes évocateurs d’une manifestation sévère, traitement d’urgence) afin d’appréhender au mieux ce défi du quotidien (109). Dans ce contexte, il est important que le pharmacien d’officine puisse réaffirmer son rôle de professionnel de santé de proximité en guidant les parents dans l’apprentissage de cette pathologie. Les informer également sur les structures existantes qui permettent un accompagnement sur le long terme et une prise en charge plus efficace de cette allergie. Les mesures que nous allons traiter dans cette partie, **l’éducation thérapeutique** et le **projet d’accueil individualisé (PAI)** en milieu scolaire et périscolaire sont bien évidemment complémentaires à celles évoquées précédemment.

III-1 Éducation des parents dans le suivi de l’enfant allergique

L’éducation thérapeutique occupe une place de choix dans la prise en charge des pathologies chroniques allergiques afin de permettre aux parents d’acquérir quelques notions scientifiques sur les mécanismes qui conduisent à l’apparition de l’allergie (107). Mais surtout afin qu’ils sachent utiliser le traitement le plus approprié en fonction des différentes phases de la réaction allergique (**Figure 7**) et qu’ils aient la capacité de reconnaître et de prendre en charge une manifestation d’urgence en cas d’exposition accidentelle à des PLV. En effet, et parce que ces manifestations peuvent mettre en jeu le pronostic vital de l’enfant, une gestion appropriée de l’utilisation du stylo d’adrénaline auto-injecteur reste un enjeu majeur de ce volet éducatif (**Figure 7**) (110). En fonction de l’âge et de la capacité de l’enfant, l’intégration de celui-ci à ces programmes d’apprentissage sera plus ou moins importante afin qu’il puisse réagir en l’absence de ses parents.

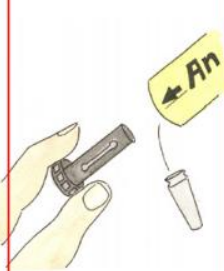
NOM	ALLERGIE	URGENCE MEDICALE	MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES toux, sifflements, difficultés respiratoires,...	PREMIERS SIGNES boutons, gonflements, rougeurs...
Précautions alimentaires Réalisation : E. Didot, B. Roussignol Illustration : L.N. Chassagne	Téléphones personnels Téléphone du médecin		Bronchodilatateur 	Antihistaminique 
AGGRAVATION DES SIGNES ou Malaise, étouffement, Perte de connaissance	Enlever le bouchon noir Protecteur de l'aiguille	Poser le stylo-injecteur Sur le côté de la cuisse puis Tirer le capuchon noir Sécurité du bouton rouge	Appuyer sur le bouton rouge Maintenir 10 secondes	ANAPEN = SURVEILLANCE MEDICALE
ANAPEN  Contactez obligatoirement le 15	1 	2 	3 	4 Secours Urgence 15

Figure 7 : Illustration représentant les différentes étapes de la gestion d'une réaction allergique (107)

Complexe mais cruciale afin de limiter l'apparition de réactions allergiques, l'apprentissage de la lecture des étiquettes doit également être une ligne directrice de l'éducation thérapeutique (107). Les PLV sont de plus en plus intégrées dans les préparations alimentaires diverses notamment pour leurs propriétés émulsifiantes (111). IL est donc important que les parents sachent décrypter les étiquettes des aliments et qu'ils puissent s'appuyer sur un étiquetage simple et précis. Pour les aider dans cette démarche, il existe une application mobile Eassafe (*Easy and Safe*, pour simple et sûr) qui permet de reconnaître les allergènes présents dans les aliments. Elle a été mise au point par plusieurs médecins dont certains sont allergologues.

III-2 Projet d'accueil individualisé

Pour les enfants qui souffrent de **maladies chroniques** comme l'APLV sévère, les parents ont la possibilité de formuler une demande d'instauration d'un PAI qui pourra être mis en place en **milieu scolaire** mais également dans les crèches et les centres de loisirs (107). Encadrée par un certain nombre de textes et de circulaires, cette démarche **concertée** permet un point d'union entre l'enfant, ses parents, l'équipe éducative et le personnel soignant (112). L'intérêt de sa mise en place repose sur l'accroissement de la sécurité de l'enfant puisqu'il répertorie les démarches à suivre en cas d'urgence en se basant sur le protocole de soins d'urgence rédigé par le médecin référent de l'enfant (17). Plus largement, en permettant certains aménagements (régime alimentaire maintenu à la cantine, traitement disponible ...) afin de favoriser une scolarité la plus ordinaire possible et la plus sécurisée, le PAI permet une insertion élargie des élèves atteints de pathologies chroniques.

PARTIE 3 : LES PERSPECTIVES D'EVOLUTION

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge de l'APLV repose sur un traitement préventif avec le régime d'éviction et également sur une prise en charge médicamenteuse en cas de réaction allergique. Cependant un troisième axe commence à être sérieusement étudié et mis en place dans certains centres spécialisés dans l'APLV. L'immunothérapie allergénique comme traitement de fond apparaît comme une solution efficace afin de parfaire la prise en charge de cette allergie particulièrement chez les patients qui ne parviennent pas à développer de tolérance orale (21). Dans cette troisième partie nous nous attarderons à décrire cette nouvelle approche thérapeutique, son intérêt, ses indications ainsi que plusieurs études qui démontrent son efficacité. Puis, nous nous intéresserons à la capacité préventive et thérapeutique des probiotiques.

I – L'immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique, également appelée désensibilisation spécifique, permet d'agir sur le système immunitaire afin de traiter de façon durable les allergies en induisant une meilleure tolérance aux allergènes (6). A terme, ce traitement permet de diminuer la fréquence et l'intensité des manifestations cliniques et également de limiter la prise de médicaments symptomatiques (113). En effet, l'immunothérapie est une technique qui peut conduire à deux stades immunitaires différents indépendamment de la voie d'administration réalisée. Un état de **désensibilisation**, qui conduit à une augmentation de la dose réactogène aux PLV, est induit par la consommation régulière d'une dose d'entretien de l'allergène. Dans ce cas, l'amélioration de la tolérance aux protéines alimentaires est conditionnée par une exposition quotidienne à l'allergène. L'état de **tolérance**, lui, permet une acceptation intégrale de l'allergène par le système immunitaire, même en l'absence de prise de l'antigène alimentaire (114).

I-1 La tolérance orale

Reposant sur l'intervention des immunités **innées** et **adaptatives**, la mise en place de la tolérance orale permet l'absence de réponse immunitaire consécutive à la consommation d'allergènes alimentaires (115). C'est donc cette tolérance immunitaire, vis-à-vis des PLV, qui fait défaut à l'ensemble des patients éligibles à un traitement par immunothérapie.

L'acquisition de cette tolérance orale n'est pas immédiate et dépend de la maturation progressive du microbiote intestinal ainsi que de la croissance du GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) qui ont lieu peu de temps après la naissance (116). Pour rappel, le GALT correspond au système immunitaire digestif dont le rôle repose sur la capacité à ne pas s'opposer aux antigènes bénins alimentaires et commensaux tout en assurant la défense de l'organisme face aux différents organismes pathogènes (117). C'est également le lieu où se déroule l'induction de la tolérance orale qui résulte d'une synergie entre l'expansion des lymphocytes T régulateurs, sous l'influence des cellules dendritiques tolérogènes de la muqueuse digestive, et entre l'anergie des lymphocytes T muqueux des antigènes alimentaires. Mais il faut également parler du rôle des cellules stromales et des entérocytes dans cette induction, puisque ce sont eux qui vont stimuler les cellules dendritiques de la *lamina propria*, via la production de différentes cytokines (IL 10, le facteur de croissance TGFβ soluble) (116). Certains métabolites comme l'acide rétinoïque, cofacteur du TGFβ soluble, ont également un rôle dans le développement des lymphocytes T régulateurs (118).

L'allaitement maternel contribue également à la mise en place de la tolérance orale, par l'intermédiaire des antigènes alimentaires métabolisés par la mère et contenus dans son lait (119). Ces antigènes, une fois complexés à des IgA ou IgG, pourront traverser la barrière intestinale et favoriser la tolérance orale.

I-2 L'intérêt thérapeutique de l'immunothérapie aux PLV

Plus l'enfant grandit, moins il a de chances de voir son APLV disparaître. Ainsi, les enfants de 5 à 8,6 ans ne sont que 11 % à développer une tolérance spontanée aux PLV (120). De plus, la pratique d'un régime d'exclusion des PLV est assez contraignante à mettre en œuvre au quotidien. C'est un traitement limité, qui a seulement un rôle préventif sur l'apparition des

symptômes de l'APLV. Et dans certains cas, il semblerait même qu'une éviction stricte puisse favoriser l'augmentation de la **sévérité de la sensibilisation** (121). A la suite de ces constats et pour aller plus loin encore dans la prise en charge de l'APLV, ces dernières années, la recherche médicale s'est concentrée sur l'élaboration d'un traitement curatif de cette allergie alimentaire. L'immunothérapie aux PLV avec l'induction de tolérance orale aux aliments a été particulièrement développée et son intérêt confirmé par de nombreuses études randomisées (122). Des protocoles rigoureux ont été établis afin de garantir au mieux la sécurité de l'enfant. Ce traitement immunologique a pour objectif la guérison de l'APLV par l'acquisition de la tolérance aux PLV, dans le meilleur des cas. Si ce n'est pas le cas, il est attendu au *minima* une diminution de la sensibilisation, afin de permettre l'augmentation des quantités de PLV ingérées avant de provoquer une réaction.

I-3 Les indications de l'immunothérapie aux PLV

Lorsque l'APLV persiste au-delà de l'âge de 4-5 ans, et notamment dans les formes **IgE médiées** (qui sont les formes d'allergie qui guérissent classiquement moins bien que les formes non IgE médiées), il peut être envisagé d'induire de façon expérimentale la tolérance orale afin d'accélérer le processus de guérison mais également de limiter les réactions sévères en cas de contact accidentel avec les PLV (32). En effet, à la suite de plusieurs études réalisées auprès des patients et de leur famille, il semble que ces derniers souhaitent avant tout que l'enfant puisse tolérer de petites quantités de lait cuit lorsque celui-ci est intégré à d'autres préparations afin de limiter les expositions fortuites.

C'est un traitement qui, en cas de réussite, permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des enfants, mais qui nécessite, du fait de la précision et de la rigueur de son protocole, une compréhension de ce dernier ainsi qu'une grande motivation et implication de la part des parents (et de l'enfant selon son âge). De plus, la réalisation d'un traitement d'immunothérapie sous-tend que les parents disposent d'une éducation thérapeutique et de solides connaissances de la maladie allergique et qu'ils aient la capacité de gérer une crise allergique ainsi qu'un choc anaphylactique. C'est particulièrement vrai concernant l'immunothérapie par voie orale (ITO), car l'apparition d'effets secondaires n'est pas exclue (83).

Une **sélection** pertinente des patients pour lesquels le bénéfice de la mise en place de ce traitement prépondère sur les risques encourus (réactions allergiques plus ou moins sévères) est toujours réalisée, même lorsque le protocole ne concerne que la réintroduction de lait cuit (123). En effet, certains patients souffrent de formes d'APLV résistantes à l'immunothérapie. Dans ce cas, il faudra envisager d'autres stratégies thérapeutiques.

I-4 L'immunothérapie par voie orale

Ce traitement repose sur l'apport journalier de doses croissantes de PLV jusqu'à l'obtention d'une quantité qui puisse être consommée quotidiennement sans générer de manifestation allergique (124). Selon les recommandations européennes, l'immunothérapie par voie orale (ITO) ne peut être envisagée qu'à partir de l'âge de 4-5 ans (125).

L'allergène consommé est mis directement au contact des cellules dendritiques du GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*), qui sont les cellules immunitaires du système digestif.

La réalisation au préalable d'un TPO est indispensable afin de définir la **dose cumulée réactogène** (DCR) qui correspond à la quantité d'allergène ingérée conduisant à l'apparition de symptômes (83). Cela permet de définir les différentes doses de PLV qui seront administrées à l'enfant tout en veillant à rester en dessous du **seuil de sécurité** (qui correspond à l'avant dernière dose obtenue lors du TPO) (83). Selon plusieurs études, l'immunothérapie par voie orale (ITO) réalisée avec des PLV cuites est plus favorable à l'induction de la tolérance (126). La cuisson du lait provoque une modification structurale des PLV, les rendant moins allergisantes (127). L'accroissement des doses en protéine de lait de vache se fait selon une « **échelle de lait** » (voir **Tableau VIII**) (123), classant les aliments en fonction de leur proportion en lait mais également en fonction de leur niveau de cuisson. La progression entre chaque étape est propre à l'enfant. Cependant, il est important de réaliser un apport quotidien en lait afin d'entretenir la tolérance acquise (**dose d'entretien**). Lorsque l'aliment est bien accepté, l'enfant peut passer à l'étape suivante. Dans les formes d'APLV très sévères avec des seuils réactogènes assez faibles, le passage entre chaque étape est réalisé en milieu hospitalier. Pour les autres enfants, il est possible de mener cette acquisition de la tolérance au domicile, tout en étant guidé par un médecin (83). Des **effets secondaires**

peuvent survenir au cours de l'ITO, principalement lors de la phase de progression, comme par exemple des œsophagites à éosinophiles mais également des chocs anaphylactiques, notamment chez les enfants ayant une très forte sensibilité aux petites quantités de PLV (128).

Tableau VIII : « Echelle de lait » de la réintroduction des protéines de lait de vache dans l'ITO (83)

Véritable Petit Beurre de LU [®]	= 1,31 mL de lait/biscuit
Barquette de Lu [®] chocolat	= 3,27 de lait/biscuit
1 Pain au lait Pasquier [®]	= 3,5 mL de lait
1 pancake aux œufs frais Carrefour [®]	= 7,7 mL de lait
1 part de gâteau aux pommes (cf, recette)	= 16,6 mL de lait
1 apéricube vache qui rit [®]	= 19 mL de lait
1 muffin (cf, recette)	= 19,2 mL de lait
1 part de gâteau au yaourt (cf, recette)	= 24 mL de lait
1 Filou tube [®] (40 g)	= 45 mL de lait
1 Kiri [®]	= 56 ml de lait
1 Vache qui rit [®] (16,6 g)	= 60 mL de lait
1 mini Yop [®]	= 87 mL de lait
1 Actimel nature ou aromatisé [®]	= 94 mL de lait
1 Flamby Nestlé [®] (100 g)	= 97 mL de lait
1 Gervais aux fruits [®] (50 g)	= 100 mL de lait
1 Danette vanille [®] (125 g)	= 117 ml de lait
1 yaourt chocolat les 2 Vaches [®] (95 g)	= 127,5 mL de lait
1 mini - Babybel [®] (22 g)	= 146 mL de lait
1 Yaourt nature Danone [®]	= 150 mL
30 g de Camembert (1/8)	= 200 ml de lait
100 g de fromage blanc à 3,2 % MG	= 215 mL de lait
30 g de Comté ou Emmental	= 253 mL de lait

I-4-1 Analyse de plusieurs études menées sur l'ITO aux PLV

Au cours de ces dix dernières années, de nombreux essais cliniques ont été développés afin de mieux comprendre les différents profils de réponse à l'ITO. C'est d'ailleurs cette technique qui est la plus enrichie en études.

En comparant les protocoles de cinq études, nous remarquons que l'amélioration de l'allergie s'opère sur une durée relativement longue, comprise entre 8 et 24 mois (cf **Tableau IX**). L'étude menée par Staden (129) sur 25 enfants dans le groupe ITO et 20 enfants dans le groupe contrôle a conduit à un taux de désensibilisation de 64 % avec une augmentation du seuil de

tolérance chez 16 enfants sur les 25. En réalité, Staden a mené une double étude puisque sur les 25 enfants du groupe ITO, 14 étaient allergiques aux PLV et 11 aux protéines d'œuf. Et chacun de ces sous-groupes a bénéficié d'un groupe contrôle de 10 enfants allergiques. Les résultats de l'études ont malheureusement été présentés de façon globale et non détaillée pour chaque protéine alimentaire incriminée. Néanmoins, ils permettent quand même de nous donner une certaine tendance. Il est à noter que tous les enfants ont connu des effets secondaires, jusqu'à nécessiter parfois le recours à l'adrénaline. L'étude a été poursuivie deux mois après la réalisation d'une éviction stricte des PLV et les résultats ont été assez différents : seul 36 % des enfants du groupe ITO ont développé une tolérance à l'œuf ou aux PLV contre 35 % dans le groupe contrôle qui a acquis la tolérance de façon naturelle. Pour être efficace, une ITO doit donc être entretenue avec une consommation régulière d'allergène. A noter que 16 % des enfants (4 sur 25) ont été qualifiés de répondeurs partiels. C'est-à-dire qu'ils ont toléré des doses d'allergène inférieures à la dose d'entretien initialement prévue. Une augmentation de cette dose a toujours provoqué des symptômes cliniques.

D'autres auteurs, Longo (130) et Skripak (131) ont travaillé avec des enfants sensibilisés à de très faibles doses d'allergènes. Dans les deux études, les résultats ont été favorables au traitement par ITO. En effet le travail de Longo, mené sur une période d'un an a conclu en l'acquisition d'une tolérance pour 36 % des enfants traités par ITO (11 sur 30). Dans ce même groupe, 54 % des enfants ont été désensibilisés (16 sur 30). Cependant pour 10 % des cas, le protocole n'a pu être mis en place à cause de troubles respiratoires et abdominaux persistants (130). Le groupe témoin, composé également de trente enfants, pour lequel un régime d'éviction des PLV a dû être respecté, n'a vu aucun changement dans l'évolution de l'allergie des enfants de ce groupe. Cependant, la période d'un an est relativement courte pour constater un mécanisme de tolérance ou de désensibilisation se mettre en place naturellement. Quant à l'équipe du Dr Skripak, elle a mis en œuvre un essai clinique contre placebo. Les conclusions de l'étude ont porté plus particulièrement sur l'évaluation de la dose médiane cumulée réactogène. Cette dose s'élevait à 5140 mg pour le groupe sous traitement ITO et pour le groupe n'ayant reçu que du placebo, les premières réactions cliniques sont apparues à la dose médiane de 40 mg (131).

Deux des études montrant pourtant des résultats probants, ont malheureusement été réalisées sans groupe contrôle, ce qui jette un discrédit sur la validité de leurs résultats. A l'avenir, une standardisation des études en double aveugle contre placebo serait souhaitable.

Tableau IX : Recueil de données concernant différentes études randomisées réalisées avec des enfants afin d'évaluer l'efficacité de l'ITO sur les PLV (132)

Auteurs	dose entretien (ml/j)	Durée (mois)	Témoins	Succès
Longo	4,95-150	12	pas tt	27/30
Patriarca	128	6-8	non	12/18
Skripak	15	5-8	placebo	12/13
Staden	99-247	18-24	pas tt	16/25
Zapatero	39-247	8-12	non	16/18

Durée : durée de l'étude ; tt : traitement ; pas de tt : signifie que le groupe contrôle n'a pas bénéficié de traitement. L'évolution de l'APLV traitée par ITO a donc été comparée à l'évolution spontanée de l'APLV ; succès : est considéré comme succès *a minima* l'obtention d'une désensibilisation.

I-5 L'immunothérapie par voie sublinguale

L'immunothérapie par voie sublinguale (IT SL) consiste à mettre en contact l'allergène (ici PLV) avec les cellules de Langerhans (macrophages) de la **muqueuse buccale** (133). En pratique, de faibles quantités d'allergène (qui seront progressivement augmentées) sont placées pendant 2 minutes sous la langue avant d'être avalées. C'est un traitement qui s'effectue sur une durée de **six mois** au moins avant de pouvoir constater une amélioration de l'allergie (2).

L'utilisation de la voie sublinguale par rapport à la voie orale permet de **diminuer** considérablement les **réactions allergiques** puisque les quantités d'allergènes utilisées se situent bien en dessous de la dose réactive. Mieux tolérée que l'ITO, avec peu d'effets indésirables (surtout locaux) et moins contraignante, c'est une méthode qui peut être réalisée au domicile du patient (2). Néanmoins, le fait d'administrer des doses d'allergène beaucoup moins conséquentes qu'avec l'ITO, limite quand même l'efficacité de cette méthode dans l'induction de la tolérance.

I-5-1 Analyse d'études cliniques sur l'IT SL

L'IT SL a été le sujet de trop peu d'études. L'équipe des Drs de Boissieu et Dupont a décidé de s'y consacrer (134), mais leur étude inclut un très petit nombre de patients : seulement 8 enfants, âgés de plus de 6 ans et diagnostiqués souffrant d'APLV IgE médiée, ont été recrutés. Sur une durée de 6 mois, les enfants ont débuté de traitement d'IT SL avec une dose de 0,1 mL à garder 2 minutes en bouche. Le protocole avait prévu une augmentation de 0,1 mL de la dose d'allergène tous les 15 jours, jusqu'à atteindre une dose d'entretien de 1mL/jour. Après réalisation d'un TPO, 4 patients sont devenus tolérants avec une normalisation de leur régime alimentaire et 2 patients ont été désensibilisés. Un patient a dû quitter l'étude au bout de 5 mois à cause d'un syndrome orale persistant et un autre patient n'a pas suivi le protocole avec assiduité. Bien que cette étude ait inclus trop peu de patients, les résultats ont mis en exergue l'intérêt de l'IT SL (134).

Une autre étude, effectuée sur des souris Balb/c sensibilisées aux PLV par voie intrapéritonéale, a également été réalisée (135). Le but de cette étude d'antigénicité est d'évaluer le taux d'immunoglobulines IgG dirigées contre les principales protéines allergisantes du lait, la β -Lg et l' α -La, présent dans le sérum des souris avant et après IT SL. Les résultats ont montré que lors de la phase d'immunisation à la β -Lg et à l' α -La, la production d'IgG spécifiques a été fortement stimulée. Mais après deux mois de traitement d'IT SL, le taux d'IgG avait sensiblement diminué (135). Durant la phase d'immunisation, les antigènes administrés ont été à l'origine d'une hypersensibilité conduisant à la production d'anticorps anti- β -Lg et anti- α -La. Mais après deux mois de traitement, l'immunoréactivité avait

fortement été réduite. Les résultats de cette étude balancent en faveur de l'efficacité de l'IT SL dans le traitement de l'APLV.

I-6 L'immunothérapie épicutanée

Développée plus récemment que les deux traitements précédents, l'immunothérapie épicutanée repose sur l'application de l'allergène au niveau de la **peau** afin de placer les protéines allergisantes au contact des cellules de Langerhans de l'épiderme (133). La capture assez rapide de l'allergène par les **macrophages de l'épiderme** limite fortement sa circulation sanguine ce qui réduit considérablement la survenue d'effets indésirables. En pratique on note surtout des **réactions locales** au point administration (136).

Une étude pilote sur cette technique d'immunisation a été conduite par Dupont et son équipe (136). Le protocole proposé consistait en l'application du *patch* (contenant 1mg de lait en poudre écrémé) pendant 48h, 3 jours par semaine, pendant 3 mois. L'étude a inclus des enfants âgés de 3 mois à 15 ans, et a été réalisée en double aveugle contre placebo. A la fin du traitement, 9 membres sur 10 du groupe traité ont vu leur DCR augmentée.

C'est un traitement intéressant et prometteur mais qui bénéficie de trop peu d'études pour témoigner d'une franche efficacité et pour pouvoir être recommandé en pratique. Cependant, l'immunothérapie épicutanée peut aussi être conçue comme un traitement préambule avant d'entamer une ITO, afin de commencer au préalable une sensibilisation douce. Un tel mode opératoire est justifié pour les personnes souffrant d'APLV sévère.

I-6-1 L'exemple du Viaskin® Patch

Développé par les frères Dupont en collaboration avec le laboratoire DBV technologies, le *Viaskin® Milk* est un *patch* breveté qui utilise l'immunothérapie épicutanée (137). Réservé à des patients âgés de 2 à 17 ans souffrant d'APLV IgE médiée, ce dispositif muni d'une chambre de condensation permet de solubiliser l'allergène suite à une accumulation d'eau. Ce traitement est pour le moment encore en cours de développement. Le laboratoire vient de terminer une première série d'études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre

placebo, de phases I et II (essai MILES), afin de juger de la sécurité et de l'efficacité du *patch*. Bien que ce soit encore un produit en cours de développement, la FDA a récemment accordé un « **Fast track** », ce qui permet au patch *Viaskin® Milk* de bénéficier d'une accélération des procédures concernant la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus.

Les premiers résultats de l'étude MILES (« *Milk Efficacy and Safety* ») menée sur 198 patients a, d'une part, permis de déterminer la dose optimum de lait contenue dans le *patch* (300 µg) (138), et d'autre part, de constater une désensibilisation avec une augmentation de la DCR au bout de 12 mois de traitement avec *Viaskin® Milk* 300 µg. Aucun effet indésirable grave n'a été à déplorer.

Ces études sont très encourageantes, car elles promettent de pouvoir soulager les personnes lourdement handicapées par leur réactivité aux PLV (susceptible de développer des réactions potentiellement mortelles) et pour lesquels, actuellement, les traitements se font rares.

I-7 Conclusion

Les résultats des différents travaux présentés dans cette partie du travail sont porteurs de nombreux espoirs. Cependant, le développement d'études sur le long terme, en lien avec le suivi des patients, semble nécessaire afin de préciser des protocoles standardisés de ces diverses techniques, et de permettre d'affiner les critères de choix concernant les différents traitements d'immunothérapie aux PLV. Cela facilitera l'adoption du traitement le plus adapté au profil du patient.

L'ITO et l'IT SL sont deux méthodes qui ont prouvé leur efficacité, et cela à plusieurs reprises (2). Elles représentent deux techniques bien distinctes qui semblent s'adresser à des types de patients différents, bien que dans certains cas leur utilisation concomitante ait fait preuve d'une efficacité renforcée (139). L'ITO bénéficie tout de même d'un plus grand nombre d'études, ce qui lui confère beaucoup de crédit même si son utilisation n'est pour le moment pas recommandée dans la pratique quotidienne, probablement à cause des risques de survenue d'effets indésirables.

Plus généralement, et même si l'immunothérapie a connu une phase de développement importante dans la prise en charge des allergies alimentaires, le maintien dans le temps du seuil de tolérance récemment acquis par le patient reste la démarche la plus délicate à obtenir.

II – Les probiotiques

D'autres auteurs se sont penchés sur le développement d'un axe thérapeutique différent avec l'utilisation de probiotiques qui sembleraient jouer un rôle préventif dans l'apparition précoce de l'APLV et favoriser également l'acquisition plus rapide de la tolérance aux PLV.

II-1 Définition

Caractérisés par l'OMS comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels », les probiotiques sont des souches microbiotiques qui permettent de soutenir l'équilibre de la **flore intestinale** (140). Provenant du grec « *pro* » et « *biotikos* » signifiant « en faveur de la vie », ils concernent quatre genres de bactéries qui ont la capacité de fermenter les sucres en acides lactiques : les Bifidobactéries, Les Streptocoques, les Lactocoques et les Lactobacilles. En enrichissant la flore intestinale, naturellement composée de diverses **bactéries commensales**, les différentes souches de probiotiques permettent à l'intestin de **lutter** contre les pathogènes mais favorisent également la **maturité** du système immunitaire (14).

II-2 Intérêt des probiotiques

Suite à de nombreuses études, il a été prouvé qu'un microbiote intestinal **riche** et **varié** est directement impliqué dans la mise en place d'un **système immunitaire de qualité** à l'origine de l'acquisition de la tolérance orale (141). A l'inverse, une dysbiose intestinale pourrait donc favoriser l'apparition des maladies allergiques.

II-2-1 En prévention des allergies

Plusieurs études menées sur l'administration de probiotiques chez la femme enceinte ainsi que chez les nourrissons présentant un risque élevé de maladie allergique, ont permis de révéler le rôle **préventif** de ces microorganismes.

Nous retenons, notamment, l'étude réalisée par Kalliomäki et al. incluant des femmes enceintes ayant un parent (ou partenaire) au premier degré souffrant de troubles atopiques. Cette étude a été menée sur une période de 4 semaines précédant leurs accouchements ainsi que sur leurs nourrissons pendant 6 mois postnatal (142). Cet essai randomisé, en double aveugle, a eu pour objectif de comparer le taux de survenue de maladies atopiques (asthme, eczéma, rhinite allergique) entre le groupe placebo et le groupe actif qui a bénéficié d'un apport en *Lactobacillus rhamnosus* GG. Les résultats ont conclu à une diminution de moitié des manifestations atopiques sur le groupe probiotique, dévoilant ainsi le caractère naturellement immunomodulateur de cette souche probiotique et de son rôle dans la **diminution** de l'apparition des maladies atopiques. Cependant, certaines variables pouvant influencer sur les résultats de l'étude, comme le mode d'accouchement par exemple, n'ont pas été prise en compte.

D'autres essais réalisés avec des souches différentes ont obtenu des résultats moins concluants, ce qui nous amène à des conclusions contradictoires. La *World Allergy Organization* a conclu en 2015 à une recommandation concernant la consommation de probiotiques chez les femmes enceintes ou allaitantes de nourrissons présentant de hauts risques d'allergies, afin de prévenir la survenue de **dermatites atopiques** chez ces bébés. Cette recommandation s'applique également aux enfants eux-mêmes à risque de développer des allergies (143).

II-2-2 En cas d'APLV diagnostiquée

Différentes études s'accordent sur le fait que le microbiote intestinal des personnes atteintes d'allergies alimentaires est différent et **moins diversifié** en bactéries que celui des personnes saines. Il semble même que cette dysbiose, parfois conséquence des troubles allergiques, puisse également être à l'origine de l'apparition des manifestations allergiques (144). Ainsi une flore intestinale moins riche en Bifidobactéries et en Lactobacilles est observée chez les

enfants qui souffrent d'allergies (145). Une augmentation du nombre de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia coli* dans le microbiote intestinal semble également être liée à l'apparition de manifestations cliniques allergiques.

Divers essais cliniques ont été menés sur des enfants souffrant d'eczéma atopique. Et notamment l'étude réalisée par Isolauri et al, sur 27 nourrissons exclusivement allaités, afin de comparer l'évolution de la dermatite atopique en fonction de l'ingestion ou non de différentes souches probiotiques (146). Un groupe d'enfants a bénéficié d'un eHF de PLV enrichi en *Bifidobacterium lactis* Bb-12, et un autre groupe a ingéré un hydrolysat poussé de PLV additionné de la souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG. L'eHF du troisième groupe, le groupe témoin, n'a pas été mélangé. A la suite des deux mois de traitement, une **diminution de l'intensité de l'eczéma** a pu être constatée chez les nourrissons ayant été supplémentés en probiotiques. Ces améliorations pourraient être expliquées par la faculté des Lactobacilles à limiter la perméabilité intestinale et également à améliorer les réponses des IgA de l'intestin (147).

D'autres études (réalisées sur modèle murin) confirment la diminution de l'ampleur de la réponse inflammatoire lors de manifestations de type allergique, en cas de consommation de probiotiques (148).

Un microbiote intestinal équilibré et composé de bactéries bénéfiques pour l'organisme est nécessaire aux maintiens des fonctions vitales de notre corps, et son altération est une des étiologies des allergies. Pour aller plus loin encore dans cette approche thérapeutique, de nouvelles études réalisées sur une plus grande diversité de souches probiotiques seraient souhaitables afin de distinguer précisément les bactéries qui protègent de l'apparition des allergies de celles impliquées dans la disparition des symptômes (donc présentant un effet thérapeutique), et d'étudier également les mécanismes précisément mis en jeu. La dermatite atopique, symptôme très fréquent des maladies allergiques ainsi que de l'APLV, a souvent été étudiée mais il serait intéressant d'observer l'efficacité des probiotiques sur d'autres manifestations cliniques.

CONCLUSION

Comme nous l'avons montré au cours de ce travail, le lait, bien que doté de propriétés fonctionnelles, biologiques et nutritionnelles particulièrement intéressantes, est également source de réactions allergiques dont la gravité est variable. Cela va de la réaction allergique bénigne à l'anaphylaxie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant, si un traitement n'est pas rapidement mis en place. Il est donc nécessaire de pouvoir diagnostiquer et de préciser le type d'APLV pour mieux envisager les traitements associés. Comme décrits dans la première partie, plusieurs tests existent (allergologiques, biologiques, d'éviction, ou de provocation), et diverses méthodes sont mises en place pour pallier ces risques allergiques.

La place du pharmacien d'officine dans toutes ces étapes est évidemment importante car c'est un professionnel de santé *de proximité* particulièrement impliqué tant dans l'amélioration de la prévention que dans l'optimisation de la prise en charge. Sa posture éducative est capitale dans l'accompagnement des patients pour les aider à mieux comprendre l'APLV et ses traitements. En effet, dans le cadre d'un contexte pluridisciplinaire, le pharmacien pourra intégrer dans ses nouvelles missions des programmes d'éducation thérapeutique afin d'aider l'enfant allergique et sa famille à gérer au mieux leur quotidien.

Dans la troisième partie de cette thèse, de nouvelles méthodes ou approches thérapeutiques ont été décrites, dont plusieurs études montrent l'intérêt. En effet, à travers l'analyse de ces différents travaux de recherche, nous avons pu constater que la prise en charge de l'allergie alimentaire connaissait ces dernières années un essor considérable grâce à l'émergence de l'immunothérapie allergénique aux aliments. Le recours aux différents traitements (ITO, IT SL, épicutané) conduit dans la plupart des cas à une désensibilisation des patients allergiques, leur permettant de développer la faculté de consommer des PLV (souvent cuites) en petite quantité sans conduire à l'apparition de symptômes, sous réserve d'une consommation régulière de PLV afin d'entretenir l'immunité. Cependant, l'acquisition d'une tolérance intégrale, avec la possibilité de recourir à une diète sans contrainte même après un arrêt durable des PLV, est beaucoup plus rarement obtenue. Un approfondissement de cette

technique pourrait être envisagé afin d'aller encore plus loin dans la prise en charge de l'APLV et de nous permettre d'espérer un traitement curatif éradiquant l'allergie.

Pour donner davantage de crédit aux différentes études réalisées mettant en exergue l'intérêt de l'immunothérapie étendue aux allergènes alimentaires, il serait intéressant d'élargir le nombre de participants à ces essais afin de gagner en représentativité et en objectivité.

De plus, la consommation thérapeutique de souches probiotiques bénéfiques pour le maintien d'une flore intestinale saine semble très prometteuse dans le cadre de la prévention et de l'amélioration des symptômes de l'APLV (notamment concernant la dermatite atopique). A l'heure actuelle, les données scientifiques ne sont pas encore assez significatives. A l'avenir, et si les futures études corroborent les premiers résultats obtenus, les compétences et connaissances du pharmacien au sujet des probiotiques seront nécessaires afin de guider les parents et les jeunes patients eux-mêmes dans cette nouvelle approche thérapeutique. Le rôle du pharmacien d'officine, aux côtés des autres professionnels de santé, en sera d'autant plus renforcé, et permettra une complète prise en charge des enfants souffrant d'APLV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5 Suppl):1-36.
2. L'allergie aux protéines du lait de vache : nouveautés. *J Pédiatrie Puériculture*. avr 2011;24(2):105-8.
3. Tackoen M. [Breast milk: its nutritional composition and functional properties]. *Rev Med Brux*. sept 2012;33(4):309-17.
4. Picaud J-C. Allaitement maternel et lait maternel : quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutr Clin Métabolisme*. juin 2008;22(2):71-4.
5. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy*. nov 1998;53(11):1013-22.
6. Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2009;49:S28-33.
7. Malacarne M, Martuzzi F, Summer A, Mariani P. Protein and fat composition of mare's milk: Some nutritional remarks with reference to human and cow's milk. *Int Dairy J*. 31 déc 2002;12:869-77.
8. Boutry C, Bos C, Tomé D. Les besoins en acides aminés. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2008;22(4):151-60.
9. Vilain A-C. Qu'est-ce que le lait ? *Rev Fr Allergol*. avr 2010;50(3):124-7.
10. Qi PX. Studies of casein micelle structure: the past and the present. *Le Lait*. juill 2007;87(4-5):363-83.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. avr 1999;29(4):507-12.
12. Nigen M. Interactions et assemblages entre l'alpha lactalbumine et le lysozyme: mécanismes, structures et stabilité. :197.
13. Wal J-M. Allergénicité des protéines laitières. *Innov Agron*. 2011;13:25.
14. DUBUISSON C, La Vieille S, MARTIN A. ALLERGIES ALIMENTAIRES : Etat des lieux et propositions d'orientations. 2002.

15. Moneret-Vautrin DA. Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agroalimentaires. *Cah Agric.* 1 janv 1997;6(1):21-29 (1).
16. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* août 2001;31(8):1256-62.
17. Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* mars 2008;48(2):73-90.
18. Meyer P, Co Minh HB, Demoly P. Révision de la nomenclature des termes en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* juin 2003;43(4):278-80.
19. Rancé F, Deschildre A. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Introduction, définitions, lexique 1,2 1 L'introduction a été écrite par Fabienne Rancé et Antoine Deschildre, Définitions et lexique par Fabienne Rancé. 2 La seconde partie des TPO sera publiée dans le volume 45/7 novembre 2006. *Fuel Energy Abstr.* 1 oct 2006;46:604-9.
20. Ispano M, Scibilia J, Ansaloni R, Rotondo F, Vannucci L, Ortolani C. Definition and classification of food allergy and intolerance. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* janv 1998;38(7):S179-82.
21. Bidat E. Allergie alimentaire de l'enfant. *Arch Pédiatrie.* oct 2006;13(10):1349-53.
22. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2012;55(2):221-9.
23. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy.* févr 2005;35(2):167-72.
24. Nutrition C for FS and A. What You Need to Know about Food Allergies. FDA [Internet]. 16 juill 2020 [cité 11 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/what-you-need-know-about-food-allergies>
25. Moneret-Vautrin DA. Modifications of allergenicity linked to food technologies. *Allerg Immunol (Leipz).* janv 1998;30(1):9-13.
26. Morin M-C. Intolérance au lactose. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 déc 2020;14(8):706-17.
27. Dainese-Plichon R, Schneider S, Piche T, Hébuterne X. Malabsorption et intolérance au lactose chez l'adulte. *Nutr Clin Métabolisme.* févr 2014;28(1):46-51.
28. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-oja T, Komu H, Varilo T, et al. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am J Hum Genet.* févr 2006;78(2):339-44.

29. OMS | Allaitement [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>
30. Warner JO. Food allergy in fully breast-fed infants. Clin Immunol Allergy. mars 1980;10(2):133-6.
31. de Boissieu D, Dupont C. [IgE-mediated cow's milk allergy]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. sept 2006;13(9):1283-4.
32. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2014;44(5):642-72.
33. de Boissieu D, Dupont C. [Diagnosing cow's milk allergy: a logical procedure]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. avr 2007;14(4):410-2.
34. Dupont C, Soulaïnes P. [Update on dietary management of cow's milk allergy]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. déc 2017;24(12):1350-7.
35. Viola S. Traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache. :6.
36. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J. 4 déc 2013;6(1):21.
37. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. [Cow's milk protein allergy through human milk]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. mars 2012;19(3):305-12.
38. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. déc 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
39. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. févr 1999;10(1):33-8.
40. R. Ancellin, JL. Berta, C. Dubuisson, S. La Vieille, A. Martin. Allergies alimentaires : connaissances, clinique et prévention [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/actions42_allergies.pdf
41. Les hypersensibilités [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an16m-02hypersensibilite_type1-abbadi.pdf
42. Ricour C. Traité de nutrition pédiatrique. 1996.
43. Hanton G. La réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). :13.
44. Beaudouin E, Kanny G, Flabbee J, Moneret-Vautrin D. Maladies allergiques et réactions pseudoallergiques : définitions, mécanismes, épidémiologie.

45. Jaffuel D, Demoly P, Bousquet J. Les allergies alimentaires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. mars 2001;41(2):169-86.
46. Regnault J-P. Aggression et défense du corps humain. Montréal: Décarie; 1992.
47. Nancey S, Moussata D, Roman S, Andre F, Bouvier M, Claudel S, et al. L'allergie alimentaire et digestive chez l'adulte. Gastroentérologie Clin Biol. mars 2005;29(3):255-65.
48. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med. 4 janv 2001;344(1):30-7.
49. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. Gastroenterology. sept 1992;103(3):1075-95.
50. Dubuisson C, Martin A. Etat des lieux et propositions d'orientations. :104.
51. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child. oct 2007;92(10):902-8.
52. Rancé F, Bidat E, Deschildre A. Les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache d'après les recommandations internationales du DRACMA. Rev Fr Allergol. sept 2011;51(5):506-11.
53. Desmoulins C, Aprahamian A, Angoulvant F, Cheron G. [Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)]. Presse Medicale Paris Fr 1983. sept 2017;46(9):871-3.
54. Masson E. Les gastro-entéro-colites à éosinophiles chez l'enfant : des maladies de plus en plus fréquentes [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/984917>
55. Revue Française d'Allergologie [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/revue-francaise-dallergologie-1877-0320.html>
56. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. World Allergy Organ J. avr 2010;3(4):57-161.
57. Scheinmann P, Blic J de. Allergologie pédiatrique. Paris: Médecine Sciences Publications; 2007. 373 p.
58. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med. 6 août 1992;327(6):380-4.
59. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. août 2014;69(8):1008-25.

60. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2015;104(4):334-9.
61. Chad Z. Allergies in children. *Paediatr Child Health*. oct 2001;6(8):555-66.
62. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. 2006.
63. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1996;97(1 Pt 1):9-15.
64. Rancé F. Allergie alimentaire chez l'enfant. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 janv 2007;10(1):30-3.
65. DE BOISSIEU D, DUPONT C. Allergie au lait de vache IgE-médiée. *Allerg Au Lait Vache IgE-Médiée*. 2006;13(9):1283-4.
66. Raffard M, Partouche H. Allergologie en pratique. EMC - Traité Médecine AKOS. 1 janv 2008;3.
67. Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2008;19(3):279-84; quiz 285.
68. Goulet O, Vidailhet M, Turck D. Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. Rueil-Malmaison: Doin éd.; 2012.
69. Bourrillon A, Dehan M. Pédiatrie pour le praticien. Paris: Masson; 2003.
70. Calvani M, Mauro C, Alessandri C, Claudia A, Frediani T, Tullio F, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2007;18(7):583-8.
71. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. mai 1999;134(5):614-22.
72. Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. févr 2004;15(1):93-6.
73. Bidat E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Arch Pédiatrie*. janv 2009;16(1):65-72.
74. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. déc 2006;61(12):1377-84.
75. Nosbaum A, Hennino A, Nicolas J-F, Bérard F. Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2011;51(3):243-7.

76. Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2007;18(7):575-82.
77. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gómez S, Paty E, Santos C, et al. SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in Children. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 1 mai 2009;41:35-49.
78. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. août 2004;114(2):387-91.
79. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. avr 2009;41(2):35-49.
80. Boissieu D, Dupont C. Diagnostic d'une allergie au lait de vache : une procédure logique. *Arch Pediatr - Arch Pediatr*. 1 avr 2007;14:410-2.
81. Dupont C, de Boissieu D. Lait et atopie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 oct 2002;42(6):574-82.
82. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 12 oct 2016;9(1):33.
83. Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Moulliac J, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2018;59.
84. Allergie aux protéines de lait de vache [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/files/couderc-2009.pdf>
85. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr*. févr 2012;107(3):325-38.
86. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(s15):23-8.
87. Dupont C, Chouraqui J-P, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. avr 2018;25(3):236-43.
88. DIRECTIVE 2006/141/CE DE LA COMMISSION du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=FR>

89. Dupont C, Chouraqui J-P, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. Arch Pédiatrie. janv 2011;18(1):79-94.
90. Tounian P, Sarrio F, Javalet M. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. 2017.
91. RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/ 127 DE LA COMMISSION - du 25 septembre 2015 - complétant le règlement (UE) no 609/ 2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et des enfants en bas âge. :29.
92. Rouelle C, Arion A, Prevost V. [Management and prevention of cow's milk protein allergy: Contribution of community pharmacists]. Ann Pharm Fr. mai 2017;75(3):236-44.
93. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans - 2nd Edition [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/alimentation-de-lenfant-de-0-a-3-ans/9782294704352>
94. Liste des Produits et Prestations remboursables prévue à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/702850/document/lpp26082020.pdf>
95. Intérêt des formules infantiles à base de riz dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Rev Fr Allergol. 1 avr 2016;56(3):302.
96. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui J-P, Darmaun D, Feillet F, Frelut M-L, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. mai 2019;26(4):238-46.
97. Rouelle C, Arion A, Prevost V. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. Ann Pharm Fr. mai 2017;75(3):236-44.
98. Alimentation et nutrition humaine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/thematique/alimentation-et-nutrition-humaine>
99. Gomez-Andre S-A, Deschildre A, Bienvenu F, Just J. Un allergène émergent : le soja. Rev Fr Allergol. 1 oct 2012;52(6):448-53.
100. les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Ann Fr Médecine Urgence. sept 2016;6(5):342-64.

101. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9.
102. Pertinence des soins en allergologie & immunologie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2831508/fr/pertinence-des-soins-en-allergologie-immunologie
103. Pouessel G, Beaudouin E. Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol.* oct 2018;58(6):468-72.
104. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2010;126(3):477-480.e1-42.
105. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2005;115(3 Suppl 2):S483-523.
106. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* août 2014;69(8):1026-45.
107. Bidat E, Clorennec C, Rossignol B, Dassonval C. Éducation de l'allergie alimentaire sévère. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 avr 2007;47:112-5.
108. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1695744/fr/conduite-a-tenir-apres-le-traitement-d-urgence-d-une-suspicion-d-anaphylaxie
109. Kapoor S, Roberts G, Bynoe Y, Gaughan M, Habibi P, Lack G. Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. *Allergy.* févr 2004;59(2):185-91.
110. Arkwright PD, Farragher AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* mai 2006;17(3):227-9.
111. Frémont S, Kanny G, Bieber S, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein. *Allergy.* oct 1996;51(10):749-54.
112. L'accueil des élèves à besoins spécifiques : la mise en place d'un projet d'accueil individualisé [Internet]. Ministère de l'Éducation Nationale de la Jeunesse et des Sports. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.education.gouv.fr/l-accueil-des-eleves-besoins-specifiques-la-mise-en-place-d-un-projet-d-accueil-individualise-6695>

113. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. août 2007;62(8):943-8.
114. Le UH, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):35.
115. Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev*. août 2005;206:232-59.
116. Apoil P-A. Bases immunologiques de la tolérance orale. *Rev Fr Allergol*. avr 2013;53(3):239-42.
117. Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. mai 2011;241(1):241-59.
118. Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, Belkaid Y. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity*. 22 juill 2011;35(1):13-22.
119. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol*. juill 2010;3(4):326-33.
120. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. août 1999;104(2 Pt 1):457-61.
121. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. janv 2007;39(1):12-9.
122. Wüthrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. *Pro! Monogr Allergy*. 1996;32:236-40.
123. Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr Allergol*. 1 juin 2016;56(4):372-7.
124. Moneret-Vautrin D-A. Traitement des allergies alimentaires par protocoles d'induction de tolérance orale. Sont-ils applicables au cas de l'allergie à l'arachide ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. janv 2008;48(1):20-5.
125. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
126. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2011;128(1):125-131.e2.

127. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, Lin J, Schmidt S, Getts R, et al. A new Luminex-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy*. 2019;74(2):327-36.
128. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 déc 2014;113(6):624-9.
129. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. nov 2007;62(11):1261-9.
130. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2008;121(2):343-7.
131. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2008;122(6):1154-60.
132. Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. juin 2009;9(3):259-64.
133. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2014;133(2):318-23.
134. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. oct 2006;61(10):1238-9.
135. Addou S, Benhatchi S, Belmokhtar A, Saidi D, Kheroua O. Immunothérapie sublinguale au lait de vache. *Rev Fr Allergol*. avr 2015;55(3):224.
136. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2010;125(5):1165-7.
137. Programme de développement : Viaskin™ Milk [Internet]. DBV Technologies. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.dbv-technologies.com/fr/pipeline/viaskin-milk/>
138. Résultats de l'étude de phase II de Viaskin Milk chez les patients allergiques au lait [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.dbv-technologies.com/wp-content/uploads/2018/02/4513-cp-miles-pr-fr-pdf.pdf>
139. Picaud J, Beaudouin E, Moneret-Vautrin D-A. Allergie sévère aux protéines de lait de vache : intérêt d'une immunothérapie sublinguale complétée par la voie orale. À propos d'un cas. *Rev Fr Allergol*. nov 2012;52(7):496-9.

140. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf>
141. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
142. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 7 avr 2001;357(9262):1076-9.
143. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.
144. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. oct 2017;66(4):515-22.
145. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. nov 2007;62(11):1223-36.
146. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. nov 2000;30(11):1605-10.
147. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr*. 1 juin 2001;73(6):1142S-1146S.
148. Esber N, Mauras A, Delannoy J, Reygner J, Labellie C, Holowacz S, et al. Évaluation des propriétés curatives de 3 souches probiotiques dans un modèle murin d'allergie aux protéines de lait de vache : impact sur les réponses T-helper. *Rev Fr Allergol*. avr 2019;59(3):300.

RESUME

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une allergie alimentaire qui touche particulièrement les nourrissons au cours de leur première année de vie. Dans 90 % des cas, une guérison spontanée survient avant l'âge de 3 ans suite à la mise en place d'un régime d'éviction des PLV.

Il existe plusieurs voies qui conduisent à une réaction allergique aux PLV : l'hypersensibilité immédiate médiée par la synthèse d'immunoglobulines de type E (APLV IgE dépendante) et l'hypersensibilité retardée liée aux lymphocytes T (APLV non IgE dépendante).

C'est une pathologie au diagnostic assez difficile car les symptômes cliniques sont peu spécifiques. On observe une prédominance des troubles digestifs mais les manifestations respiratoires et cutanées (notamment les dermatites atopiques) restent également présentes. Le choc anaphylactique correspond à l'expression la plus sévère de l'APLV, puisqu'il peut menacer le pronostic vital de l'enfant. Les méthodes de diagnostic sont à ajuster en fonction de la clinique constatée. Ainsi les Prick test et le dosage des IgE spécifiques révèlent les APLV IgE médiées tandis que les Patch test sont plus caractéristiques des APLV non IgE dépendantes. Dans la plupart des cas, si la sévérité de l'allergie et l'état de santé de l'enfant le permettent, l'hypothèse d'un diagnostic d'APLV devra être confirmée par un test de provocation par voie orale.

Le traitement est basé sur l'exclusion de toutes les PLV qui sont alors remplacées par des hydrolysats extensifs de PLV, de protéines de riz ou des hydrolysats d'acides aminés en fonction du seuil de tolérance du bébé.

Depuis plusieurs années maintenant, nous assistons à l'émergence de l'immunothérapie allergénique (méthode de l'immunothérapie par voie orale) avec des protocoles de réintroduction progressive de lait afin d'induire le mécanisme de tolérance orale chez les patients atteints de formes graves.

Mots clés : Allergie, Protéines du lait de vache, Prick test, Patch test, Test de provocation par voie orale, Dermatite atopique, Régime d'éviction, Immunothérapie par voie orale

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.