

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**



**UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM**  
**FACULTÉ DE MEDECINE**  
**DÉPARTEMENT DE MEDECINE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE**

**Thème:**

**ALLERGIE AUX PROTEINES LAIT DE VACHE**

**Présenté par L'interne : Metioui souad**

**Encadré par : Dr. Korti. W.**

**Chef service de Pédiatrie "B" : Pr BENDEDDOUCHE**

**ANNEE UNEVAIRSITAIRE: 2016 /2017**

# REMERCIEMENT

A NOTRE Professeur et chef de service

Monsieur le Professeur BENDADDOUCH.

Professeur en Pédiatrie

Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui font de vous un maître estimé par tous.

Veillez recevoir chère Maître, l'expression de notre respect et de notre considération.

A NOTRE MAITRE ET ENCADREUR DE THÈSE

Madame la maire assistante W KORTI

Maitre assistante en Pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse. Nous vous remercions vivement d'avoir dirigé ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Clair voyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être mené dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez cher Maître, trouvé dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

A tout le personnel du service de Pédiatrie "B" de l'Hôpital T. Damerdji ....en particulier Dr. SENOUSSE et Dr.BOURICH.

Et à tout le corps enseignant et administratif de la faculté de Médecine Benzerdjeb ben aouda.

A toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail et que j'ai omis, involontairement, de citer.

Merci

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Liste des abréviations utilisées..... | 7  |
| Liste des tableaux .....              | 10 |
| Liste des figures .....               | 12 |
| <b>Introduction</b> .....             | 14 |

## Parties théorique

|   |    |
|---|----|
| <b>1<sup>ère</sup> partie : Généralités sur l'allergie aux protéines du lait de vache</b> ..... | 17 |
| I- PRINCIPES GENERAUX.....  | 18 |
| A- Définitions .....  | 18 |
| 1- L'allergie alimentaire « vraie » .....   | 18 |
| 2- L'intolérance alimentaire .....  | 18 |
| 3- L'allergie aux protéines du lait de vache.....   | 19 |
| B- Epidémiologie .....  | 20 |
| 1- L'allergie alimentaire .....   | 21 |
| 2- L'allergie aux protéines du lait de vache.....   | 22 |
| C- Mécanismes de déclenchement de l'APLV .....  | 24 |
| 1- Physiopathologie.....  | 24 |
| a- Immunologie du tube digestif.....  | 24 |
| b- Destinée des molécules antigéniques alimentaires et réponse immunitaire.....                 | 26 |
| 2- Immunopathologie .....   | 28 |
| a- Classification des réactions immunologiques .....  | 28 |
| b- Mécanisme de l'allergie de type I.....   | 29 |
| 3- Les allergènes en cause .....  | 31 |
| a- Généralités.....   | 31 |
| b- Les caséines.....  | 33 |
| c- Les protéines du lactosérum .....  | 34 |
| D- Facteurs favorisant l'APLV .....   | 34 |
| 1- Antécédents familiaux .....  | 35 |
| 2- La sensibilisation .....   | 36 |
| a- La sensibilisation anténatale.....   | 36 |
| b- La sensibilisation par le lait maternel.....   | 37 |
| c- Autres .....   | 38 |
| II- SIGNES CLINIQUES DE L'APLV .....  | 39 |
| A- Age d'apparition des premiers symptômes .....  | 39 |
| B- Manifestations digestives.....   | 40 |
| 1- Les formes aiguës .....  | 40 |
| 2- Les formes chroniques .....  | 40 |
| C- Manifestations extra-digestives .....  | 42 |
| 1- Manifestations cutanées .....  | 43 |
| 2- Manifestations respiratoires .....   | 44 |
| 3- Manifestations générales.....  | 44 |

|   |           |
|---|-----------|
| 4- Autres.....  | 45        |
| D- Conclusion.....  | 45        |
| III- DIAGNOSTIC DE L'APLV .....   | 46        |
| A- L'interrogatoire .....   | 46        |
| B- Les tests cutanés.....   | 47        |
| C- Les patch-tests.....   | 48        |
| D- Dosage des IgE .....   | 51        |
| 1- IgE totales .....  | 51        |
| 2- IgE spécifiques.....   | 51        |
| E- Tests de provocation .....   | 52        |
| 1- Le Test de provocation orale (TPO) .....                                       | 52        |
| 2- Le test de provocation labial (TPL) .....                                      | 53        |
| F- Biopsie intestinale .....  | 54        |
| G- Test de la perméabilité intestinale .....                                      | 54        |
| H- Autres.....  | 55        |
| I- Conclusion.....  | 55        |
| IV- CONCLUSION .....  | 57        |
| <br>  |           |
| <b>2<sup>ème</sup> partie : Prévention primaire et secondaire de l'APLV .....</b> | <b>58</b> |
| <br>  |           |
| I- INTRODUCTION .....   | 59        |
| <br>  |           |
| II- PREVENTION PRIMAIRE .....   | 61        |
| A- Avant la naissance .....   | 62        |
| B- Après la naissance.....  | 63        |
| 1- L'allaitement maternel.....  | 63        |
| a- Composition du lait maternel .....   | 64        |
| b- L'influence de l'allaitement maternel sur l'APLV .....                         | 68        |
| c- Le régime maternel au cours de l'allaitement au sein.....                      | 69        |
| d- Conclusion .....   | 71        |
| 2- Les laits hypoallergéniques.....   | 71        |
| a- Procédés d'obtention.....  | 72        |
| b- Les différents laits HA .....  | 74        |
| c- Intérêt des laits HA.....  | 81        |
| d- Conclusion .....   | 82        |
| 3- Les probiotiques.....  | 83        |
| a- Définition.....  | 83        |
| b- Propriétés des probiotiques .....  | 85        |
| c- Probiotiques et allergie.....  | 87        |
| d- Utilisations des probiotiques .....  | 91        |
| e- Conclusion.....  | 94        |
| 4- La diversification alimentaire .....   | 94        |
| C- Conclusion .....   | 96        |
| <br>  |           |
| III- PREVENTION SECONDAIRE.....   | 98        |
| A- Régime d'éviction .....  | 99        |
| 1- Avant 6 mois.....  | 99        |
| a- Les laits hypoallergéniques .....  | 100       |
| b- Les laits à base d'acides aminés .....   | 108       |

|  |     |
|--|-----|
| c- Autres laits.....   | 109 |
| d- Conclusion .....  | 113 |
| 2- Après 6 mois .....  | 114 |
| B- Traitement médicamenteux.....                             | 120 |
| C- Réintroduction du lait de vache .....                     | 122 |
| 1- Réintroduction simple des protéines du lait de vache..... | 122 |
| 2- Induction de tolérance orale.....                         | 125 |
| D- Evolution .....   | 127 |
| E- Conclusion .....  | 128 |

## Partie pratique:

|   |                   |
|---|-------------------|
| I-Introduction.....   | 129               |
| II -But de l'étude.....   | 129               |
| III-moyen.....  | 129               |
| IV-Objectifs de l'étude.....  | 130               |
| V-Matériels et méthodes.....  | 130               |
| VI- Recueil des données a l'aide d'un questionnaire standardisée..... | 131               |
| VII- Résultat ET discussion.....                                      | 144               |
| <i>Conclusion.....</i>  | <b><i>148</i></b> |
| <br>  |                   |
| Bibliographies .....  | 157               |

# Liste des abréviations utilisées

AA: Acide Aminé

AAP: American Academy of Pediatrics

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

APLV : Allergie aux Protéines du Lait de Vache

Cellules M : membraneous cells

CFU : Unité Formant Colonie

DHA: Acide Docosahexaénoïque

ECF-A: Eosinophilic Chemotactic Factor of Anaphylaxis

EPA: Acide Eicosapentaénoïque

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

FAO: Food and Agriculture Organization

GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue

HA : Hypoallergénique

IgA : Immunoglobuline de type A

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

NCF-A : Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Platelet Activating Factor

PLS : Protéines du Lactosérum

PM : Poids Moléculaire

PPS : Préparation de suite à base de Protéines de Soja

RAST : Radio Allergo Sorbent Test

SAPT: Skin Application Patch Test

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$

Th1: lymphocyte T helper type 1

Th2: lymphocyte T helper type 2

TOS: Trans-Oligosaccharides

TPI : Test de perméabilité intestinale

TPL : Test de Provocation Labiale

TPO : Test de Provocation Orale

WHO: World Health Organization

# Liste des tableaux

## Partie théorique

|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| <b>Tableau I :</b>    | Principales caractéristiques de l'allergie et de l'intolérance au lait de vache .....                             | 20      |
| <b>Tableau II :</b>   | Classification immunologique des réactions d'hypersensibilité.....  | 29      |
| <b>Tableau III :</b>  | Composition en protéines du lait de vache.....  | 33      |
| <b>Tableau IV :</b>   | Evaluation du risque allergique chez l'enfant .....   | 36      |
| <b>Tableau V :</b>    | Interprétation des patch-tests.....   | 49      |
| <b>Tableau VI :</b>   | Comparaison des compositions du lait de femme, du lait de vache, et des préparations lactées infantiles .....     | 67      |
| <b>Tableau VII:</b>   | Composition des différents laits HA.....  | 76/77   |
| <b>Tableau VIII :</b> | Préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines du lait de vache disponibles en France .....               | 101     |
| <b>Tableau IX :</b>   | Composition du différent hydrolysats.....   | 102/103 |
| <b>Tableau X :</b>    | Pourcentage de protéines de poids moléculaire inférieur à 1500 Daltons et teneur en $\beta$ -lactoglobuline ..... | 107     |
| <b>Tableau XI :</b>   | Composition de différents "laits" végétaux, comparés au lait de vache .....                                       | 110     |
| <b>Tableau XII :</b>  | Compositions des laits de femme, vache, chèvre et brebis .....  | 113     |
| <b>Tableau XIII :</b> | Liste des aliments autorisés et interdits au cours d'APLV.....  | 115/116 |
| <b>Tableau XIV :</b>  | Diversification après l'âge de 6 mois en cas d'APLV.....  | 118     |
| <b>Tableau XV :</b>   | Traitements d'urgence pour les réactions adverses liées à l'ingestion d'un aliment.....                           | 121     |
| <b>Tableau XVI :</b>  | Exemple 1 de réintroduction simple du lait de vache .....   | 124     |

# Liste des figures

## **Partie théorique:**

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1 :</b> Fréquence des allergies alimentaires en fonction de l'âge.....   | 21 |
| <b>Figure 2 :</b> Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant (après diversification alimentaire) et chez l'adulte ..... | 22 |
| <b>Figure 3 :</b> Les principaux allergènes alimentaires chez l'enfant .....   | 23 |
| <b>Figure 4 :</b> Système lymphoïde du tube digestif (plaques de Peyer).....   | 26 |
| <b>Figure 5 :</b> Réponse immune vis à vis d'une denrée alimentaire au niveau du GALT.....   | 27 |
| <b>Figure 6 :</b> Mécanismes de l'allergie IgE-dépendante .....  | 31 |

## **Partie pratique :**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Fig 01:</b> Répartition selon le sexe.....               | 139 |
| <b>Fig 02:</b> Nombre de malade en fonction de l'âge.....   | 140 |
| <b>Fig 03:</b> Répartition selon le type d'allaitement..... | 141 |
| <b>Fig 04:</b> Répartition selon le terrain.....            | 142 |
| <b>Fig 05:</b> Répartition selon les Signes cliniques.....  | 143 |

# **Introduction**

Les réactions adverses dues aux aliments sont un phénomène connu depuis plusieurs siècles. Hippocrate a reconnu, dès le 5<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, que le lait de vache pouvait causer des troubles digestifs et de l'urticaire.

La prévalence des réactions allergiques a considérablement augmenté au cours des dernières années et ne cesse de progresser, principalement dans nos pays industrialisés, entraînant un problème de santé publique majeur.

L'allergie alimentaire, dont la prévalence en France est estimée à 3,8% est nettement plus fréquente chez l'enfant (8%) que chez l'adulte (3%). Une des plus connues et des plus courantes des allergies alimentaires de l'enfant est l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Celle-ci occupe une des premières places parmi les allergies alimentaires en pédiatrie [1].

En l'absence d'allaitement maternel, les repas lactés infantiles à base de protéines de lait de vache constituent le premier aliment ingéré par le nourrisson. L'APLV est généralement la première allergie à apparaître au cours de la vie, et se manifeste dans la majorité des cas avant l'âge de 1 an [2].

La première partie de ce travail s'intéresse aux notions de base concernant l'APLV.

Il est important de rappeler quelques définitions car une confusion est fréquemment observée entre la véritable allergie et l'intolérance aux protéines du lait de vache. Nous allons voir comment se fait l'apparition de cette pathologie, quelles en sont les manifestations cliniques et de quelle façon en établit-on le diagnostic.

Ce rappel sur des connaissances générales nous permettra d'aborder la partie fondamentale de cette thèse : la prévention de l'APLV et les conseils à l'officine qui lui sont

Associés. Deux aspects essentiels se dégagent de cette notion :

- la prévention primaire, qui va permettre de limiter le risque d'apparition d'une APLV,
- la prévention secondaire, qui proposera un traitement adapté en cas d'allergie déclarée, ainsi que de nombreux conseils d'éviction alimentaire visant à prévenir toute récurrence.

## 1<sup>ère</sup> partie :

Généralités sur l'allergie aux  
protéines du lait de vache.

# I- PRINCIPES GENERAUX

L'APLV est fréquente, particulièrement chez le nourrisson. Elle occupe une place importante en allergologie alimentaire pédiatrique puisque le jeune enfant est nourri exclusivement par du lait pendant plusieurs mois.

Cette allergie semble être due aux propriétés qualitatives des protéines du lait de vache qui jouent le rôle d'allergènes.

Il est nécessaire de connaître précisément la définition de l'APLV afin d'éviter certaines confusions, de bien comprendre les mécanismes physiologiques qui entrent en jeu dans son déclenchement, et de savoir déceler les facteurs pouvant favoriser son apparition.

## A- Définitions

Le terme d'allergie a été employé pour la première fois par Von Pirquet en 1906 pour décrire une réaction exagérée et nocive de l'organisme face à une substance spécifique dénommée « allergène ». Après sensibilisation de l'organisme (au moment de la première exposition), cette substance, lors de sa réintroduction est capable d'engendrer des manifestations cliniques. Ceci introduit la notion d'hypersensibilité des individus allergiques.

Il est important de ne pas confondre et de distinguer allergie et intolérance alimentaires, qui font appel à des mécanismes bien distincts ne concernant pas les mêmes cibles. Le passage d'une intolérance vers une allergie n'est pas à exclure [3, 4].

### 1- L'allergie alimentaire « vraie »

Elle correspond à l'apparition de toutes manifestations pathologiques survenant après ingestion d'un allergène alimentaire (ou trophallergène) impliquant un mécanisme immunologique.

Les différents types de mécanismes immunologiques responsables d'une réaction allergique sont décrits dans la classification de Gell et Coombs. On y distingue quatre types de réactions, divisant l'allergie alimentaire en deux catégories suivant qu'elle dépende ou non de

l'intervention des immunoglobulines E [5].

## 2- L'intolérance alimentaire

Le terme d'intolérance doit être attribué aux réactions adverses aux aliments n'impliquant pas un mécanisme immunologique. Ces réactions sont cliniquement très proches des réactions allergiques en ce qui concerne les réactions mineures, la comparaison entre les deux types de réactions est faite dans le tableau I.

Les réactions par intolérance alimentaire sont plus fréquentes et temporaires.

On distingue trois types de réactions:

- pharmacologiques : ce sont les plus fréquentes. Elles sont dues à une réactivité excessive à certaines substances présentes dans des aliments. Notamment les aliments riches en amines vasoactives (fromages fermentés, poissons fumés, tomates, épinards...), ou en facteurs déclenchant la libération d'histamine par un processus non immunologique.
- enzymatiques : ces réactions résultent d'un déficit enzymatique. L'enzyme la plus souvent en cause est la lactase, qui induit alors une intolérance au lactose.
- idiosyncrasiques : ce terme définit des réactions dont le mécanisme est assez mal connu. Il correspond au comportement atypique d'un individu envers une substance particulière [6].

## 3- L'allergie aux protéines du lait de vache

L'APLV se caractérise comme une réaction adverse reproductible, par hypersensibilité immunologique aux protéines lactées bovines, qui sont reconnues par l'organisme comme des allergènes. Les symptômes cliniques sont principalement gastro-intestinaux, mais également cutanés et respiratoires. Elle peut aussi se révéler par un choc anaphylactique et par un syndrome dit de « rescapé de mort subite » [7].

|                               | <b>Allergie au lait de vache</b>               | <b>Intolérance au lait de Vache</b>     |
|-------------------------------|--|---|
| <b>Signes</b>                 | cutanés, respiratoires, digestifs, systémiques | identiques, mais digestifs prédominants |
| <b>Délai</b>                  | immédiat et retardé                            | retardé + + +                           |
| <b>Explorations</b>           |  |   |
| Tests cutanés                 | positifs en général                            | Negatives                               |
| IgE spécifiques               | positives le plus souvent                      | Negatives                               |
| TPO                           | positif  | Positif                                 |
| TPI                           | positif  | Positif                                 |
| <b>Evolution</b>              |  |   |
| persistante                   | 20/30%   | 10%                                     |
| autres allergies alimentaires | 35 %   | Rare                                    |
| sensibilisations aérologènes  | 40   | Rare                                    |

*TPO : test de provocation par voie orale ; TPI : test de perméabilité intestinale.*

**Tableau I : Principales caractéristiques de l'allergie et de l'intolérance au lait de vache [4].**

## B- Epidémiologie

L'allergie est un phénomène croissant dans le monde. Les maladies allergiques occupent le quatrième rang parmi les maladies mondiales de l'OMS. Les raisons évoquées sont multifactorielles et pourraient être liées aux modifications de nos modes de vie (mondialisation des échanges), des habitudes alimentaires (multiplicité des aliments consommés), des facteurs génétiques et environnementaux (augmentation des pneumoallergènes et des trophallergènes).

L'APLV est responsable de 12,6% des allergies alimentaires de l'enfant, et est beaucoup moins fréquente chez l'adulte où on la retrouve à 5,4% [1].

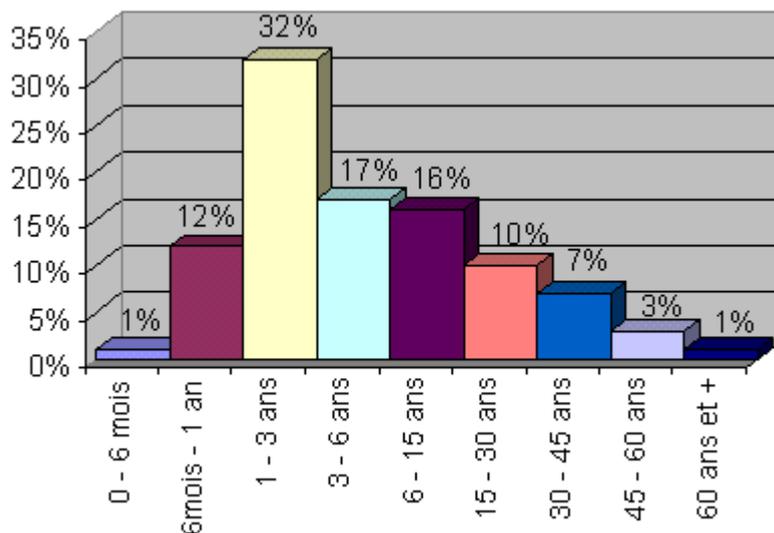
### 1- L'allergie alimentaire

La fréquence des maladies allergiques ne cesse d'augmenter depuis 30 ans, d'au moins 25% tous les 10 ans dans les pays occidentaux, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [1].

Parmi celles-ci, les allergies alimentaires représentent une part importante. On considère que 2 à 5% des enfants présentent une allergie alimentaire, majoritairement IgE médiée, alors que le nombre d'adultes présentant une allergie de type IgE est quasiment inférieur à 2% [8].

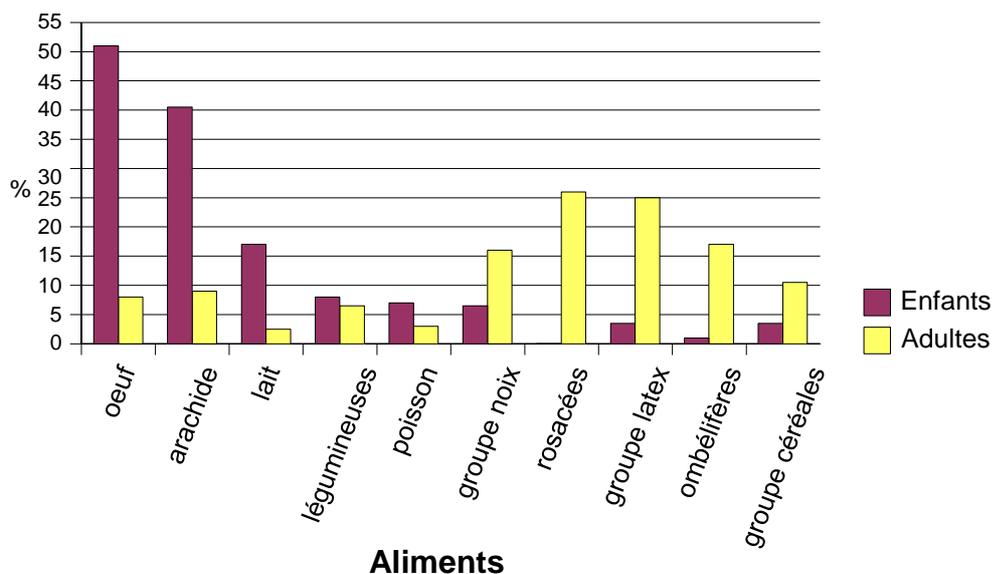
L'estimation de la fréquence réelle de l'hypersensibilité alimentaire est quelque peu délicate étant donné l'imprécision des limites entre vraies et fausses allergies (intolérances) [6]. Mais de nombreuses études réalisées montrent que la prévalence des allergies alimentaires est en augmentation. En France dans la population générale, on l'estime à 3,8% [5].

L'allergie alimentaire peut apparaître à tout âge mais elle reste beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, avec un ratio de 3 pour 1 (voir figures 1 et 2). Chez les enfants de moins de 8 ans, l'incidence des allergies alimentaires est estimée entre 5 et 10%, et elle est de 3% chez l'adulte. En effet chez l'enfant la fréquence des allergies alimentaires a doublé en 5 ans et les urgences allergiques ont été multipliées par 5 depuis 5 ans [1].



Source : Statistiques établies par le CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire) sur 393 observations d'un service de pédiatrie et 432 observations d'un service recrutant toutes les catégories d'âge.

**Figure 1 : Fréquence des allergies alimentaires en fonction de l'âge.**



**Figure 2 : Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant (après diversification alimentaire) et chez l'adulte [9].**

Cette augmentation de la fréquence de l'allergie alimentaire depuis 10 ans est due :

- aux modifications des habitudes alimentaires,
- à l'introduction de nouveaux aliments (fruits et légumes exotiques),
- aux nouvelles technologies dans l'industrie agro-alimentaire.

On remarque aussi que l'allergie alimentaire est à l'origine d'un nombre croissant des chocs anaphylactiques [1].

## 2- L'allergie aux protéines du lait de vache

L'APLV est une cause fréquente d'allergie alimentaire du jeune enfant. Elle touche 2 à 3% des nourrissons. Elle est généralement la première allergie à apparaître, car les protéines du lait de vache constituent les premiers allergènes mis au contact de l'enfant, que ce soit à la naissance ou lors du sevrage de l'allaitement maternel [10].

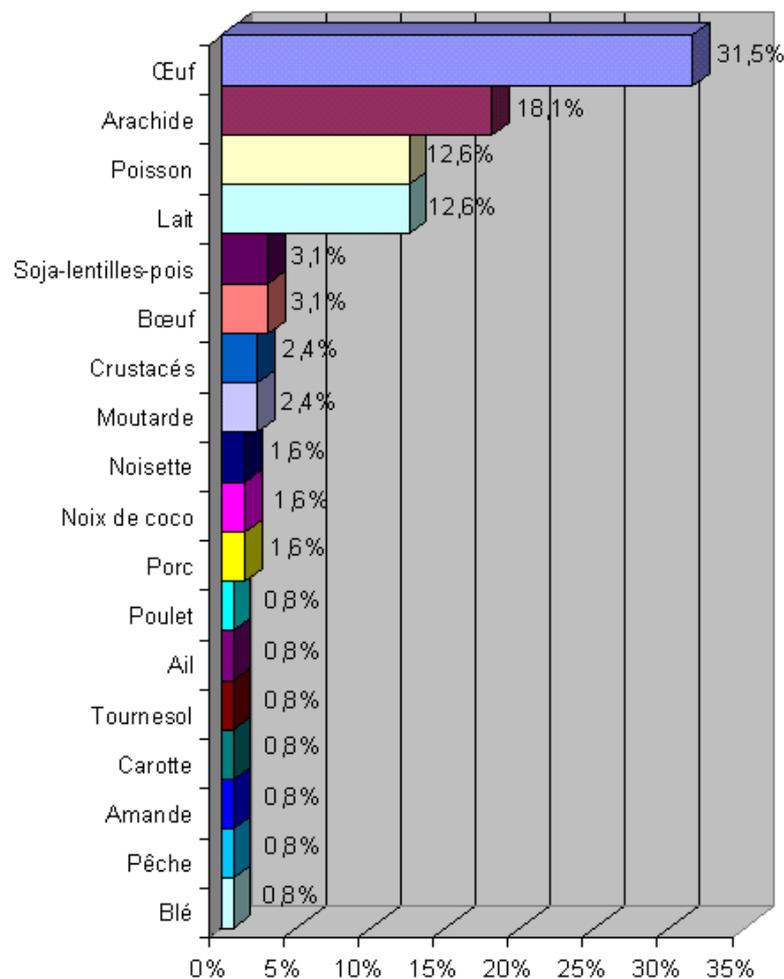
Comme les autres types d'allergies, l'APLV voit sa fréquence augmenter de façon non négligeable [11], elle toucherait 8% des enfants de moins de 3 ans [12]. Sa prévalence dans la

population générale est évaluée à 2,8% selon les critères de diagnostic [7].

Le nombre de nouveaux cas d'APLV dans la population générale varie de 0,3 à 7,5% selon les études. Il serait de 22,9 à 24% chez les enfants atopiques [7]. Chez les enfants exclusivement nourris au sein on l'estime entre 0,5% et 1,5%.

Cependant environ 20% des enfants ayant un risque élevé de déclencher une allergie vont développer une APLV lors de leur première année de vie s'ils sont nourris avec des protéines du lait de vache [13].

L'APLV représente environ 13% des allergies alimentaires de l'enfant. Elle se situe en troisième place après l'oeuf et l'arachide, comme l'indique la figure 3. Elle représente seulement 5,4% de celles de l'adulte (sixième place) [14].



Source : Statistiques établies sur 92 enfants de 5 mois à 14 ans - Abrégé d'allergologie pratique LF Perrin in Masson Août 1998.

**Figure 3 : Les principaux allergènes alimentaires chez l'enfant.**

Cette allergie est rarement définitive. Son pronostic est favorable ; l'APLV guérit avant l'âge de 3 ans dans plus de la moitié des cas [1]. On estime à 90% les chances de guérison à l'âge de 10 ans.

Dans 1 à 10% des cas, il peut exister une allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache. Ces substituts étant utilisés dans la prévention (pour les hydrolysats partiels) et dans la prise en charge de l'APLV (pour les hydrolysats poussés) [15].

## C- Mécanismes de déclenchement de l'APLV

On ne peut comprendre les mécanismes responsables de l'allergie alimentaire qu'en connaissant la destinée des allergènes dans le tube digestif, les phénomènes immunitaires qu'ils déclenchent, la tolérance qu'ils induisent et les modalités de son dérèglement qui conduisent à la sensibilisation [6].

Le nouveau né est exposé très tôt à des stimulations antigéniques. Sa muqueuse intestinale est très perméable aux macromolécules antigéniques du fait d'une immaturité digestive et immunologique [17].

On constate que l'APLV se manifeste pratiquement toujours au cours de la première année, ce qui a souvent fait évoquer une hyperperméabilité intestinale. Mais son rôle précis n'a jamais été démontré, elle est le plus souvent secondaire à l'allergie alimentaire et rarement sa cause [6].

### 1- Physiopathologie

#### a- Immunologie du tube digestif

La muqueuse intestinale constitue l'interface principale entre le milieu extérieur et l'organisme. Elle permet le transport des nutriments et empêche la pénétration des éléments toxiques [16]. C'est pourquoi le mécanisme de tolérance orale lui est fondamental. La tolérance orale est un état de non réponse immunitaire face aux antigènes ingérés de nature protéique. Les protéines étrangères ingérées sont normalement reconnues et admises par

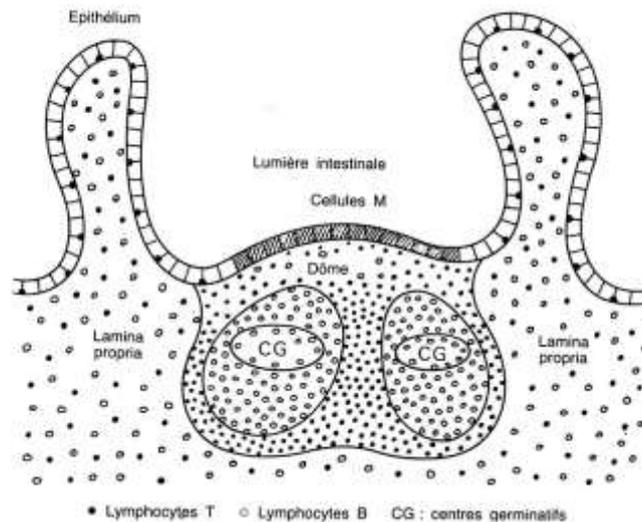
l'organisme. Lorsque ce phénomène est altéré, des manifestations d'allergie apparaissent. Le plus souvent, l'APLV apparaît comme un retard de l'installation de la tolérance [6, 12, 24].

Le système immunitaire intestinal est désigné sous le terme de GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Il rassemble les cellules lymphocytaires du tube digestif et comporte trois éléments : les plaques de Peyer, les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la *lamina propria*.

- **les plaques de Peyer** : A la naissance elles sont au nombre de 50 à 100, alors que chez l'adulte on en dénombre environ 200. Elles prédominent dans la portion iléale de l'intestin grêle. Leur épithélium est constitué de cellules M (membraneous cells) (voir figure 4) qui ont la capacité de faire traverser les molécules antigéniques par pinocytose sans dégradation préalable. Elles contiennent presque deux fois plus de lymphocytes B que de lymphocytes T. Leur centre germinatif est entouré d'une zone folliculaire peuplée de lymphocytes B. Ceux ci sont susceptibles de devenir des plasmocytes à IgA proportionnellement aux stimulations antigéniques. Entre les follicules on retrouve des zones où se rassemblent les lymphocytes T ; très nombreux à la naissance, ils vont diminuer progressivement jusqu'à l'âge adulte.

- **les lymphocytes intra-épithéliaux** : Ils sont situés entre les cellules épithéliales, il s'agit exclusivement de lymphocytes T porteurs du marqueur CD8. Ces cellules sont dites suppressives ou cytotoxiques et leur accumulation dépend du contact antigénique, particulièrement alimentaire.

- **les lymphocytes de la *lamina propria*** : Ils sont très peu nombreux au début de la vie, puis ils vont se répartir de façon égale entre lymphocytes B et T. Les lymphocytes T sont en majorité porteurs du marqueur CD4, ils sont dits auxiliaires ou effecteurs. La plupart des lymphocytes B sont porteurs d'IgA. On y trouve aussi des macrophages, des mastocytes et des cellules dendritiques.



**Figure 4 : Système lymphoïde du tube digestif (plaques de Peyer) [6].**

Les 3 systèmes du GALT sont déficitaires à la naissance, ils seront matures vers 3 mois. La réaction allergique sera donc favorisée par l'immatunité des cellules du GALT [6].

#### b- Destinée des molécules antigéniques alimentaires et réponse immunitaire

Les molécules antigéniques alimentaires sont absorbées par un mécanisme consommant de l'énergie, la pinocytose, au niveau des cellules M recouvrant les plaques de Peyer. Puis ces molécules vont entrer en contact avec les cellules lymphoïdes [17].

Captées par les macrophages, elles seront « présentées » aux lymphocytes T auxiliaires, puis aux lymphocytes B ou aux lymphocytes T effecteurs. Ces lymphocytes ainsi stimulés se transforment et se multiplient, ils quittent les plaques de Peyer par les conduits lymphatiques pour gagner les ganglions mésentériques puis le canal thoracique. D'ici les lymphocytes stimulés regagnent la circulation systémique qui va les répartir tout le long de la *lamina propria* de la muqueuse digestive. Ces lymphocytes sont aussi disséminés au niveau des muqueuses des bronches, de l'utérus, des voies urinaires, ainsi que des glandes salivaires et lacrymales et des épithéliums glandulaires du sein.

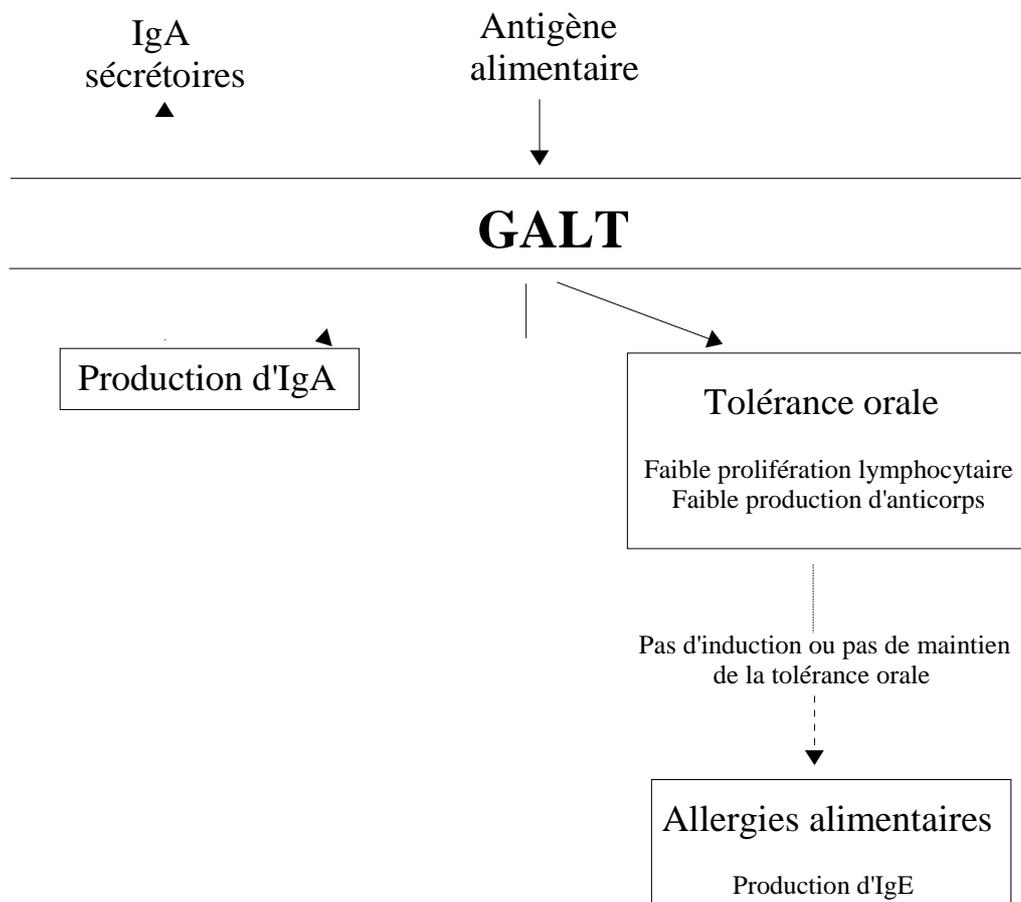
Ce phénomène qui ramène les lymphocytes dans leur organe de départ est appelé phénomène de « Homing ».

Revenus au niveau des muqueuses, les lymphocytes poursuivent leur transformation, les cellules B deviennent des plasmocytes qui vont être capables de synthétiser des IgA, engendrant ainsi la réponse humorale. Ces IgA sont synthétisées sous forme dimérique, se sont les plus abondantes retrouvées au niveau des muqueuses. Les personnes saines élaborent des IgA spécifiques après stimulation par un aliment, alors que ces IgA seront faibles ou absentes chez les sujets allergiques. La figure 5 ci-dessous résume la réponse immune au niveau du GALT.

Les plasmocytes synthétisent également des IgM en grande quantité, qui sont elles pentamériques. La concentration des IgE reste faible, mais c'est pourtant au niveau des organes lymphoïdes qu'on retrouve la plus grande quantité de cellules B sécrétant des IgE.

Cette réponse humorale qui prédomine largement sur l'isotype IgA est nulle chez le nouveau né. Elle apparaît d'abord sous la forme d'une importante réponse à IgM, car le système producteur d'IgA sécrétoires atteint sa maturité entre le premier et le deuxième mois.

Une réponse cellulaire retardée existe également au niveau du tube digestif. Mais son importance et son rôle sont beaucoup moins bien connus [2, 6, 17, 18, 23].



**Figure 5 : Réponse immune vis à vis d'une denrée alimentaire au niveau du GALT [24].**

## 2- Immunopathologie

L'APLV semble être médiée par 3 des 4 mécanismes de réactions allergiques décrites par Gell et Coombs, c'est pourquoi il est intéressant de définir les différents types de réactions immunologiques.

### a- Classification des réactions immunologiques

Les réactions immunologiques sont médiées par les anticorps et les cellules dans un réseau complexe d'interactions. Les anticorps de la classe des IgE ont un rôle clé dans les réactions allergiques. Gell et Coombs ont proposé une classification des réactions immunitaires selon 4 ordres [19] :

#### - Hypersensibilité de type I:

Elle regroupe les réactions d'hypersensibilité immunologique immédiates. Ce sont des réactions à médiation humorale caractérisées par une forte production d'IgE dirigées contre des antigènes de l'environnement. Ces réactions sont impliquées dans la grande majorité des maladies allergiques.

#### - Hypersensibilité de type II:

Elle correspond à une hypersensibilité cytotoxique. Elle met en jeu des IgG, qui par leur liaison avec un antigène sont capables d'activer le complément, entraînant ainsi une lyse cellulaire.

#### - Hypersensibilité de type III:

Elle met en jeu des complexes immuns circulants formés par l'association d'IgE ou d'IgG spécifiques avec l'allergène. Ces complexes précipitent dans les vaisseaux, ce qui entraîne une vascularite.

#### - Hypersensibilité de type IV :

Cette hypersensibilité correspond à une réaction retardée qui se développe dans les 12h qui suivent le contact avec l'allergène. Elle ne fait pas intervenir d'anticorps, c'est une réaction d'infiltration cellulaire par les lymphocytes T spécifiques de l'allergène [20, 21, 22].

Ces quatre types de réactions sont responsables chacun de manifestations cliniques distinctes et spécifiques. Le tableau II fait la correspondance entre les types de réactions et les symptômes cliniques qu'ils engendrent.

| Type de réaction                             | Syndrome Clinique   |
|--|---|
| <b>Type I</b> : immédiate médiée par les IgE | Anaphylaxie<br>Angio-oedème<br>Urticaire (début < 72 heures)          |
| <b>Type II</b> : cytotoxique                 | Hémolyse<br>Neutropénie<br>Thrombocytopénie                           |
| <b>Type III</b> : complexes immuns           | Maladie sérique (fièvre, polyarthralgies, adénopathies, et urticaire) |
| <b>Type IV</b> : cellulaire retardée         | Dermite de contact  |

**Tableau II : Classification immunologique des réactions d'hypersensibilité [21].**

Dans l'immunopathologie de l'APLV, on retient trois des quatre mécanismes différents de la classification de Gell et Coombs : les réactions de type I, III, et IV. Mais il est toutefois possible d'observer une intrication des mécanismes impliqués, car une réaction de forme immédiate peut avoir un mode de révélation retardé de plusieurs jours. Chez certains patients on peut observer simultanément ou successivement des signes biologiques d'un type III et d'un type IV ou d'un type I et d'un type III [12].

On peut donc diviser l'APLV en deux groupes :

- . **L'allergie IgE-médiée** : réaction de type I,
- . **L'allergie non IgE-médiée** : réactions de type III et IV [4].

#### b- Mécanisme de l'allergie de type I

Il s'agit de la réaction la plus caractéristique, la mieux connue et prouvée, et la plus fréquemment rencontrée dans l'APLV. On la retrouve dans environ 60% des cas d'APLV. Elle peut être responsable d'anaphylaxie et généralement de signes cutanés (urticaire), respiratoires (rhinite allergique, bronchospasme aigu) et/ou digestifs (vomissements, diarrhées) [4, 25].

Les symptômes apparaissent de 1 à 2 minutes jusqu'à 3 heures après l'exposition à un

allergène, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate [12].

Le mécanisme de la réaction allergique immédiate IgE dépendante de type I s'effectue classiquement en 2 étapes : la sensibilisation et la réaction allergique proprement dite.

#### **- La sensibilisation :**

Le premier contact de l'allergène avec le système immunitaire conduit à la production d'IgE spécifiques par le mécanisme décrit au niveau des Plaques de Peyer.

Après présentation de l'antigène par les macrophages, les lymphocytes T et B vont induire la production d'IgE spécifiques de l'épitope allergénique. La sécrétion d'IgE fait intervenir la libération de cytokines comme les interleukines 4, 5 et 6, et l'interféron  $\gamma$ .

Ces IgE se répartissent ensuite dans l'ensemble de l'organisme, via la circulation sanguine. Puis elles vont se fixer sur des cellules appelées « cellules cibles » qu'on retrouve à la fois au niveau de la peau et des muqueuses, ce sont les mastocytes, et au niveau de la circulation, ce sont les polynucléaires basophiles.

Cette première étape n'occasionne aucun signe clinique, son rôle est de préparer l'organisme à réagir de façon immédiate lors d'un futur contact avec le même allergène.

#### **- La réaction allergique proprement dite :**

Lorsque l'allergène va de nouveau pénétrer à travers la paroi intestinale, il sera immédiatement reconnu de façon spécifique, et se fixera sur les fragments Fab des IgE fixées sur les récepteurs de surface des mastocytes et des basophiles. Cette liaison active ces « Cellules cibles », entraînant leur dégranulation avec libération de médiateurs chimiques spécifiques caractérisant la réponse allergique. Le principal médiateur est l'histamine, on retrouve aussi l'ECF-A (Eosinophilic Chemotactic Factor of Anaphylaxis), le NCF-A (Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis), le PAF (Platelet Activating Factor), les leucotriènes, les prostaglandines, des kinines, des protéases, de la sérotonine et des kallicréines.

Tous ces facteurs sont responsables des signes cliniques de l'APLV. Ils vont provoquer une vasodilatation périphérique, une augmentation de la perméabilité capillaire, l'agrégation des plaquettes et la contraction des muscles lisses, particulièrement au niveau des bronches [3, 5, 17].

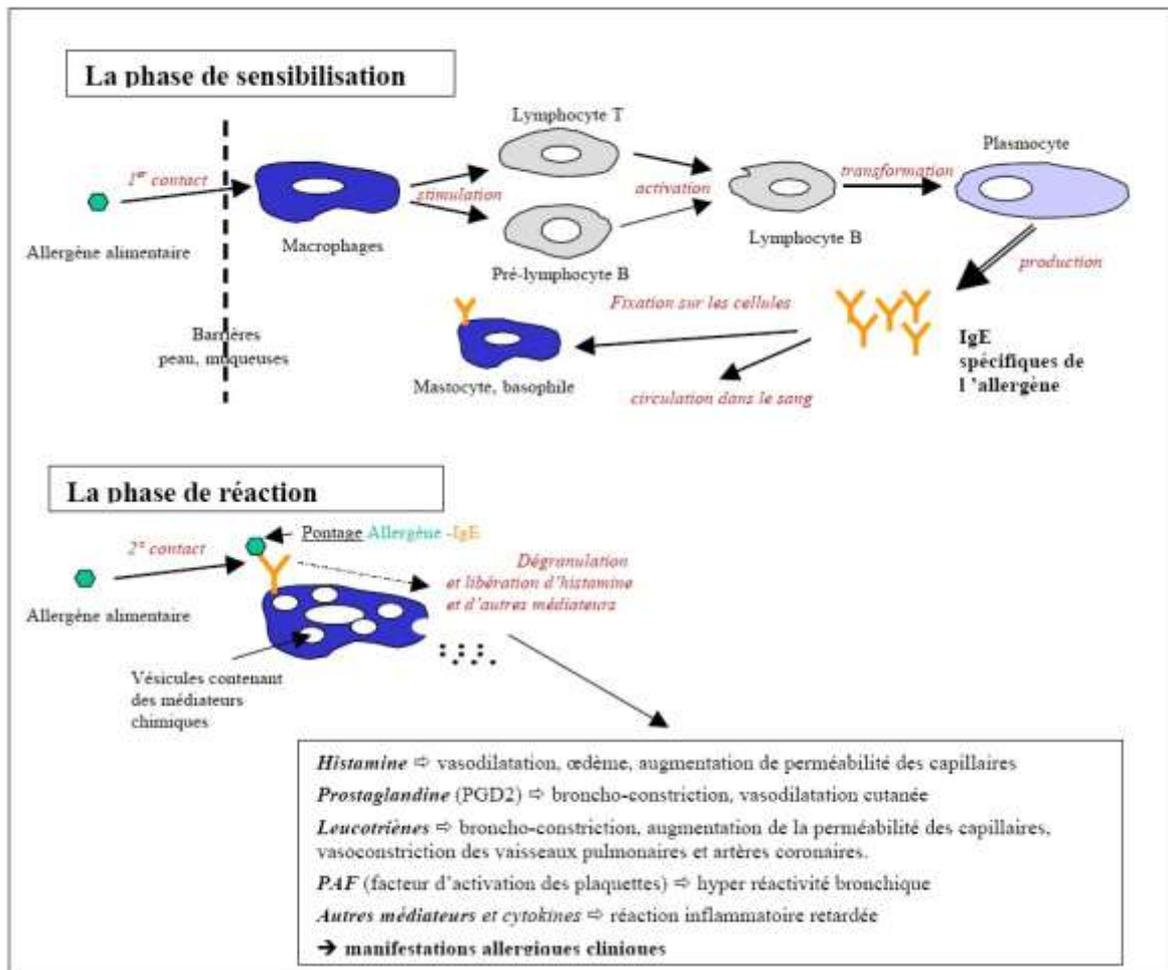


Figure 6 : Mécanismes de l'allergie IgE-dépendante [3].

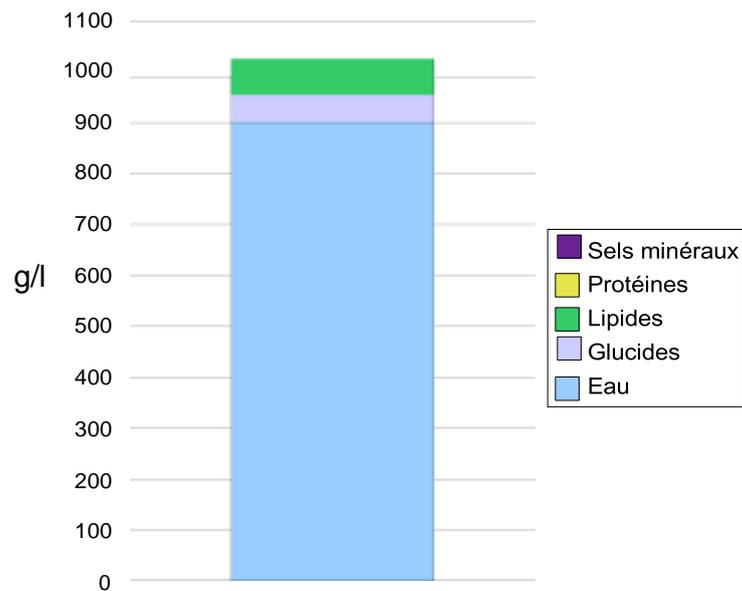
### 3- Les allergènes en cause

#### a- Généralités

Le lait est un aliment complexe, il est constitué de différentes phases [26] :

- une phase aqueuse contenant en solution des glucides, des sels minéraux et organiques et des protéines du lactosérum,
- une phase colloïdale de caséine,
- une phase lipidique.

Figure 7 : Composition chimique globale du lait (en g par litre de lait) [26].



Le lait contient plus de trente protéines qui ont toutes la caractéristique d'être potentiellement allergisantes [4]. Il contient 32,7 g/l de protéines soit trois fois plus que le lait maternel [27]. Les caséines représentent 80% des protéines totales, et le lactosérum 20% [15].

L'allergénicité dépend de la portion protéique de l'allergène, que l'on appelle déterminant antigénique ou épitope, qui va se lier à l'anticorps spécifique [12]. Les IgE reconnaissent les épitopes conformationnels mais aussi séquentiels. Ces épitopes sont souvent inaccessibles dans la forme native de la protéine et ils sont démasqués dans les formes dénaturées par la digestion [2]. Les épitopes des protéines du lait de vache sont plutôt séquentiels et donc moins endommagés par la chaleur que les épitopes conformationnels que l'on retrouve par exemple dans l'oeuf. C'est pourquoi, contrairement à ce dernier, la cuisson du lait n'améliore pas la tolérance [11].

Les caséines et la  $\beta$ -lactoglobuline sont le plus souvent en cause dans l'allergie, mais toutes les protéines peuvent être incriminées [4]. En général les enfants sont sensibilisés vis-à-vis de plusieurs protéines lactées bovines [15].

|                         | % en protéines | Concentration dans le lait (g.L <sup>-1</sup> ) |
|-------------------------|----------------|---|
| <b>Caséines (total)</b> | <b>80</b>      | <b>24 à 28</b>                                  |

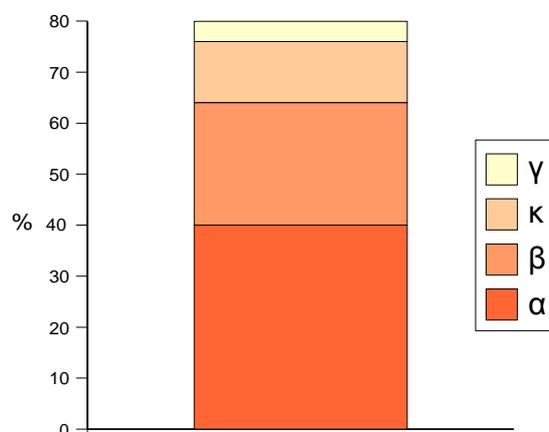
|                                   | % en protéines | Concentration dans le lait (g.L <sup>-1</sup> ) |
|-----------------------------------|----------------|---|
| <i>α-caséine</i>                  | 42             | 15 à 19   |
| <i>β-caséine</i>                  | 25             | 9 à 11  |
| <i>κ-caséine</i>                  | 9              | 3 à 4   |
| <i>γ-caséine</i>                  | 4              | 1 à 2   |
| <b>Protéines solubles (total)</b> | <b>20</b>      | <b>5 à 7</b>                                    |
| <i>β-lactoglobuline</i>           | 9              | 2 à 4   |
| <i>α-lactalbumine</i>             | 4              | 1 à 1,5   |
| <i>protéoses-peptones</i>         | 4              | 0,6 à 1,8                                       |
| <i>immunoglobulines</i>           | 2              | 0,6 à 1   |
| <i>sérum albumine</i>             | 1              | 0,1 à 0,4                                       |

**Tableau III : Composition en protéines du lait de vache [6].**

#### b- Les caséines

Les caséines représentent 80% des protéines du lait de vache. Elles sont très hétérogènes et comportent de nombreuses variétés. Elles sont insolubles et assez thermolabiles [6].

Parmi les caséines, on retrouve 5 protéines différentes : les  $\alpha$ -caséines (divisées en  $\alpha$ S1 et  $\alpha$ S2), la  $\beta$ -caséine, la  $\kappa$ -caséine et la  $\gamma$ -caséine [2].



**Figure 8 : Distribution des caséines du lait [29].**

Les caséines sont les allergènes en cause dans la majorité des APLV persistantes [4].

Des travaux récents ont montré un taux significativement plus élevé d'IgE spécifiques des épitopes linéaires de l' $\alpha$ -caséine et de la  $\beta$ -caséine chez les patients présentant une forme persistante d'APLV [12]. Sur la caséine  $\alpha$ S1, on a identifié une région qui était reconnue par les IgE de 100% des patients présentant une allergie persistante au lait et par aucun des patients susceptibles de guérir de l'allergie. Par ailleurs, les anticorps spécifiques de ces épitopes sont présents très tôt, permettant un diagnostic précoce de l'allergie persistante au lait de vache [28].

Les caséines se trouvent dans le lait sous forme d'un complexe des diverses caséines liées à du phosphate de calcium colloïdal [26].

Il existe en général une co-sensibilisation à toutes les caséines [6].

### c- Les protéines du lactosérum

Le lactosérum comprend la plus grande partie de l'eau du lait ainsi que toutes les substances solubles. La  $\beta$ -lactoglobuline est la protéine soluble la plus importante puisqu'elle représente 50% du lactosérum soit 10% de la fraction protéique du lait de vache. Elle est normalement absente de la composition du lait humain. Elle est considérée comme le principal allergène du lait de vache, et elle serait suivie par l' $\alpha$ -lactalbumine. Les autres protéines ne jouent qu'un rôle minime.

Elle est constituée d'un dimère de 36 000 Daltons ; chaque unité étant composée de 136 acides aminés. Plusieurs variants ont été mis en évidence, cependant les plus courants dans le lait de vache sont les variants A et B. Sa structure tertiaire lui confère une bonne résistance à l'hydrolyse acide et à la chaleur. La  $\beta$ -lactoglobuline est alors absorbée au niveau de l'intestin à l'état natif ou faiblement hydrolysée, ce qui explique en partie sa forte allergénicité [6, 12, 24].

## D- Facteurs favorisant l'APLV

Nous avons vu que chez le nouveau né l'immaturation de la fonction intestinale ainsi que le déficit transitoire en IgA étaient des facteurs physiopathologiques prédisposant à l'APLV.

Ils ne sont pas les seuls, le terrain atopique familial est un des éléments les plus prédictifs de l'APLV. Le moment de la sensibilisation à l'antigène a également un rôle

important dans la détermination du risque de survenue de manifestations allergiques. Cette sensibilisation peut avoir lieu *in utero*, lors de l'allaitement, ou bien dès le premier biberon donné à la maternité.

Ces deux facteurs principaux ne suffisent pourtant pas à expliquer certaines allergies, on estime que d'autres facteurs moins connus entreraient en cause, comme des facteurs liés à un environnement néfaste (pollution, tabagisme maternel...) ou les effets immunosuppresseurs des infections virales [30, 31].

## 1- Antécédents familiaux

L'histoire familiale est une notion essentielle dans l'allergie [31].

Les antécédents familiaux d'atopie peuvent être : une dermite atopique, de l'asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire infantile... L'existence de ces antécédents majore le risque d'allergie alimentaire [2].

Le risque de manifestations allergiques augmente en fonction du nombre de parents atteints (voir tableau IV). En effet, lorsqu'un parent présente une allergie, le risque de développer une allergie alimentaire pour l'enfant est deux fois plus grand que pour celui dont les parents ne présentent aucune allergie. Dans le cas où les deux parents sont allergiques, il y a alors 4 à 6 fois plus de risque [31], et 7 fois plus s'ils présentent la même forme clinique [12]. Un tiers de ces enfants présenteront la première manifestation d'une allergie à l'âge de deux ans [32].

L'APLV est particulièrement rencontrée chez des enfants ayant une histoire familiale d'allergie [31]. Les enfants issus de famille atopique ont un risque plus élevé d'APLV ; ce groupe à risque pourrait représenter 15% des enfants allergiques [33]. Dans une fratrie, le risque d'APLV serait environ de 30% si un frère ou une soeur est déjà atteint de cette affection [2].

| <b>Antécédents familiaux</b> | <b>Risque allergique chez l'enfant</b> |
|------------------------------|--|
| Pas de parents allergiques   | 10-20%                                 |

| <b>Antécédents familiaux</b>           | <b>Risque allergique chez l'enfant</b> |
|--|--|
| 1 parent allergique                    | 20-40%                                 |
| 1 frère ou 1 soeur allergique          | 30%                                    |
| 2 parents atteints d'allergie          | 40-60%                                 |
| 2 parents atteints de la même allergie | 72%                                    |

**Tableau IV : Evaluation du risque allergique chez l'enfant [36].**

Il est important de mettre en évidence, par un interrogatoire précis, les antécédents familiaux d'atopie qui sont des facteurs prédictifs majeurs. Ceux-ci permettront un diagnostic précoce afin de pouvoir mettre en oeuvre les mesures appropriées pour la prévention du risque allergique, ou le traitement précoce des manifestations allergiques [32].

## 2- La sensibilisation

En dehors de la sensibilisation classique par le premier biberon de lait donné à la maternité, le nouveau-né peut se retrouver en contact avec les allergènes du lait de vache de façon indirecte, dans le ventre de la mère ou lors de l'allaitement.

### a- La sensibilisation anténatale

La survenue de manifestations cliniques d'allergie après la naissance qui pourraient être liées à une sensibilisation *in utero* est considérée comme exceptionnelle [34].

Les protéines du lait qui sont apportées par le régime alimentaire de la mère, sont capables de traverser le placenta. Une étude réalisée en Allemagne par Heinrich et coll.[35] chez 1332 nouveau-nés, met en évidence chez un tiers d'entre eux, la présence d'IgE spécifiques des allergènes auxquels la mère avait été exposée pendant la grossesse, dans le sang du cordon. Il apparaît donc que le fœtus est apte à induire une réponse immunitaire spécifique dès 16 à 20 semaines de gestation. Il est reconnu que le fœtus est capable de synthétiser des IgE spécifiques du lait de vache dès la 11<sup>ème</sup> semaine de vie [2].

Il a été démontré que pour 76% des nourrissons qui vont développer une APLV on a retrouvé des IgE spécifiques des protéines lactées bovines dans le sang du cordon [6].

On observe lors de la grossesse un déséquilibre physiologique entre les deux types de lymphocytes T : Th1 et Th2. La sensibilisation du fœtus aux protéines du lait de vache s'exprime par une activation des lymphocytes T de type Th2. Dans le sang du cordon on constate une réponse lympho-proliférative à de nombreuses protéines, notamment à l' $\alpha$ -albumine, la  $\beta$ -lactoglobuline, la sérum albumine bovine et la caséine. Cette réaction est courante chez tous les nourrissons. Mais chez les atopiques, la population de Th2 se maintient et s'amplifie, alors que l'équilibre est plutôt en faveur de Th1 chez les non atopiques [6]. Ce déséquilibre en faveur des Th2 augmente la probabilité de l'apparition d'une réaction allergique médiée par les IgE [13].

L'hypothèse de la sensibilisation *in utero* est confirmée par la manifestation inopinée de l'APLV de façon aiguë et précoce lors des premières prises de lait. Ceci prouve nécessairement une sensibilisation antérieure [6].

#### b- La sensibilisation par le lait maternel

Les antigènes alimentaires issus du régime de la mère peuvent être retrouvés dans son lait. Ces antigènes apparaissent dans le lait 2 à 6 heures après leur ingestion par la mère ; et leur présence peut persister jusqu'à 4 jours.

Des protéines lactées bovines comme la caséine et la  $\beta$ -lactoglobuline ont été détectées dans le lait de femmes dont le régime alimentaire comportait du lait de vache [37]. La  $\beta$ -lactoglobuline est détectable par dosage radio-immunologique dans le lait maternel. Sa concentration varie fortement d'une mère à l'autre, et il n'existe aucune corrélation entre les quantités de lait bues par les mères et les concentrations de  $\beta$ -lactoglobuline dans leur lait. Néanmoins, une liaison a été faite entre la présence de symptômes attestant d'une APLV et la concentration de  $\beta$ -lactoglobuline dans le lait maternel .

Ce transfert de protéines dans le lait maternel a pour conséquence la survenue de cas d'APLV lorsque les enfants sont nourris uniquement au sein.

Certaines études montrent qu'une relation a été mise en évidence entre la présence de ces protéines dans l'alimentation de la mère, et l'apparition de symptômes d'APLV chez le nourrisson ; et la disparition de ces symptômes lorsque les mères suppriment en totalité les protéines du lait de vache de leur régime alimentaire. Cependant la proportion de ces cas est

faible.

S'il est incontestable que le nouveau-né nourri exclusivement au sein entre en contact dès les premiers jours de sa vie avec des petites quantités d'allergènes alimentaires présents dans le lait maternel, il n'est pas certain que ces antigènes n'aient que des effets nocifs. Concernant les allergènes du lait de vache, le bénéfice de leur exclusion du régime alimentaire maternel est très discuté. Cependant, le risque de favoriser une APLV par l'allaitement au sein est plus grand chez les enfants ayant un terrain familial d'atopie. En dehors de ces cas, une restriction alimentaire du lait de vache chez la mère serait déconseillée, pouvant entraîner des répercussions sur la croissance de l'enfant (du fait d'un déficit en phosphore et en calcium) [34, 38].

#### c- Autres

Il a été montré dans un récent rapport que les enfants nés par césarienne avaient deux fois plus de risque de développer une APLV ou une intolérance au lait que les autres enfants. Des études sont en cours pour analyser la flore microbienne des nouveau-nés en vue d'associer son altération au mode de délivrance et de faire le lien avec le développement d'une allergie alimentaire. Ces récents arguments laissent entrevoir une nouvelle approche de la prévention primaire de l'APLV par l'utilisation des probiotiques [39].

Une étude récente pose la question du rôle de la chirurgie digestive en période néonatale dans le déclenchement d'une allergie alimentaire, car une prévalence élevée de l'APLV chez des patients sans antécédents familiaux allergiques a été rapportée au décours de ces interventions chirurgicales. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées, la chirurgie peut être à l'origine de facteurs agressifs pour la muqueuse intestinale entraînant une modification de la flore digestive. Il a été prouvé que la flore microbienne de l'intestin humain joue un rôle important non seulement au niveau du renforcement de la défense de l'intestin, mais aussi dans la diminution des réactions d'hypersensibilité. Une éventuelle perturbation immunitaire liée à la chirurgie intestinale précoce pourrait être responsable d'une rupture de la tolérance vis-à-vis des protéines du lait de vache. Ces observations restent anecdotiques et nécessitent d'être confirmées par des études prospectives cas-témoins [40].

## II- SIGNES CLINIQUES DE L'APLV

Les signes cliniques de l'APLV sont importants à connaître pour le pharmacien d'officine, car il sera très souvent le premier interlocuteur face aux inquiétudes des parents. Il doit savoir détecter et reconnaître ces symptômes pour pouvoir alerter et sensibiliser les parents sur ce sujet, afin de les orienter efficacement vers un médecin qui établira alors le diagnostic.

L'APLV peut se révéler sous les différentes formes cliniques de l'allergie alimentaire. Le délai d'apparition de ces manifestations est variable, allant de quelques heures à plusieurs jours. En effet, les caractéristiques cliniques de l'APLV sont liées à son mécanisme physiologique. En général, les formes IgE-médiées donnent des réactions immédiates et les non IgE-médiées des réactions semi-retardées ou retardées [6, 41].

L'APLV se manifeste précocement, souvent avant l'âge de 6 mois. Les signes cliniques sont majoritairement digestifs, mais on retrouve également des manifestations extra-digestives (cutanées, respiratoires et générales). Le tableau le plus classique est celui d'une urticaire aiguë survenant chez un nourrisson allaité, peu de temps après le sevrage.

Tous ces symptômes évoqués peuvent coexister chez un même malade, et les formes aiguës et chroniques peuvent se succéder [7, 42].

### A- Age d'apparition des premiers symptômes

Les symptômes apparaissent généralement durant les premières semaines ou le premier mois de la vie, lors des premières ingestions de lait de vache ; le plus souvent au cours des trois ou quatre semaines qui succèdent à une alimentation artificielle, qu'elle ait été instituée dès la naissance ou après un allaitement maternel [6].

L'APLV se manifeste dans 96% des cas avant l'âge de 1 an, dont 30% dans le premier mois et 60% dans les deux mois suivants. Le temps nécessaire à la sensibilisation est en général de 2 à 8 semaines. Cependant des manifestations peuvent survenir dès le premier biberon lors d'une sensibilisation antérieure [2].

## B- Manifestations digestives

Ce sont les manifestations rencontrées le plus fréquemment dans l'APLV, elles représentent 50 à 80% des cas. Elles peuvent s'exprimer de façon aiguë juste après la prise de biberons, ou de façon chronique rendant le diagnostic plus difficile [7, 33].

### 1- Les formes aiguës

Ce sont principalement des réactions d'hypersensibilité immédiates, faisant intervenir les IgE. Les symptômes surviennent 1 à 2 heures après l'ingestion du lait. On observe des nausées, des douleurs abdominales et des vomissements qui sont souvent associés à des diarrhées [33].

La diarrhée est le plus fréquent des signes digestifs, elle est souvent inaugurale de l'APLV. Son expression est variable, elle peut être brutale, liquide voir sanglante pouvant s'accompagner de météorisme abdominal ou bien simplement abondante et molle ou pâteuse.

Les vomissements font partie des symptômes habituellement retrouvés, ils précèdent la diarrhée dans 25% des cas. Ils sont essentiellement en jet, plus ou moins abondants.

Ces deux symptômes peuvent s'accompagner par des douleurs abdominales exacerbées [12, 42]. Lorsque les symptômes sont sévères, ils peuvent mener à une déshydratation avec hypotension voire acidose, mais sans contexte fébrile [2].

### 2- Les formes chroniques

Ici les réactions ne font pas intervenir les IgE. Ce sont des manifestations à forme retardée ou semi-retardée très variées. Ces formes sont souvent insidieuses et le diagnostic d'APLV est fréquemment tardif car l'incrimination des protéines du lait de vache ne se fait pas toujours de façon évidente [33]. On distingue les manifestations suivantes :

### **- l'entéropathie aux protéines du lait de vache :**

C'est une forme classique mais sa fréquence diminue depuis quelques années. Le délai d'apparition des symptômes varie de plusieurs jours à plusieurs semaines. Elle se manifeste par une diarrhée d'installation progressive, associée à un ralentissement de la croissance staturo-pondérale du fait de l'installation d'une malabsorption, par un ballonnement abdominal et des vomissements. Ce tableau clinique peut faire évoquer une maladie coeliaque.

La biopsie de la muqueuse intestinale montre une atrophie villositaire totale ou partielle. Les IgE sont normales, par contre on peut observer des IgG ou des IgA anti protéines du lait de vache et une réactivité lymphocytaire.

Sous régime d'exclusion, les troubles s'améliorent progressivement mais la tolérance aux protéines du lait de vache n'est généralement acquise qu'après l'âge de 18 mois [2, 12].

### **- les coliques :**

Elles surviennent chez le nourrisson de moins de quatre mois. Il s'agit de pleurs intenses, d'agitation et de météorisme. Les signes disparaissent après éviction du lait de l'alimentation de l'enfant ou de la mère si celle-ci allaite [2].

### **- la gastro-entéocolite à éosinophiles :**

Les muqueuses et sous muqueuses digestives sont nettement infiltrées par les éosinophiles qui présentent des signes de dégranulation et d'activation. Le tableau clinique peut évoquer ceux précédemment décrits : on retrouve des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, un retard de croissance et également des signes de gastrite et d'oesophagite. Le diagnostic repose sur la biopsie de la muqueuse gastrique ou duodénale révélant la présence des éosinophiles.

Le régime d'éviction du lait de vache est efficace dans 50% des cas et seulement après un délai de 3 à 8 semaines [2, 12].

### **- la constipation :**

La constipation chronique est un tableau récemment décrit dans l'APLV. Elle pourrait être évoquée dans 68% des cas d'enfants suivis pour une constipation résistante au traitement médical.

Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni d'anémie, ni de vomissements. On observe des rectorragies constantes, une inflammation anale et un érythème périanal.

Deux hypothèses de mécanisme ont été émises pour expliquer ce tableau clinique. Tout

d'abord l'association d'une vascularite à complexes immuns circulants à une inflammation du sphincter anal serait responsable de fissurations douloureuses lors de la défécation et entraînerait une rétention des matières par le patient à l'origine des fécalomes. La présence d'IgG et/ou d'IgA au sein de ces complexes à des taux pathologiques est un témoin de l'hypersensibilité alimentaire probable. La deuxième hypothèse explicative est résumée par un ralentissement du péristaltisme intestinal et un retard de la vidange gastrique par l'action des protéines du lait de vache.

Seul un test d'éviction-réintroduction du lait de vache permet de confirmer le diagnostic [2, 12, 43].

#### **- le reflux gastro-oesophagien :**

L'association du reflux gastro-oesophagien et de l'APLV a été démontré chez 42% des enfants de moins de un an dont le reflux est prouvé par pH-métrie oesophagienne. Cette association est à évoquer lorsque ce reflux ne répond pas au traitement médical conventionnel et qu'il se combine à une oesophagite avec vomissements, une stagnation pondérale, un refus de s'alimenter, une diarrhée ou une dermatite atopique.

Cette notion récente constitue un des facteurs impliqués dans l'augmentation de la fréquence de l'APLV.

On retrouve un retard de la vidange gastrique, et une oesophagite éosinophilique peut être mise en évidence, se traduisant par un véritable « eczéma de l'oesophage » . Ces troubles disparaissent avec un régime d'éviction [2, 11, 12, 33].

En conclusion, les manifestations digestives les plus fréquemment retrouvées sont les diarrhées et les vomissements. Les autres symptômes sont plus rares et il est plus difficile de les lier à une APLV.

### **C- Manifestations extra-digestives**

Elles sont plus rares que les manifestations digestives et sont observées dans 25 à 50% des cas. Leur authenticité est liée à leur disparition lors de la suppression du lait de vache du régime alimentaire du nourrisson [6].

## 1- Manifestations cutanées

Elles représentent 10 à 39% des cas, et s'expriment essentiellement sous forme d'une dermatite atopique qui est généralement sévère et à début précoce. L'APLV pourrait atteindre 50 à 70% des enfants ayant une dermatite atopique [7, 33, 41].

La dermatite atopique, encore appelée eczéma constitutionnel, débute chez le nourrisson à partir de 3 mois. L'éruption prédomine à la face, au niveau des joues (voir figure 9), et s'étend au niveau des plis et des membres. On retrouve les signes d'un eczéma aigu : érythème, vésicules, suintement, croûtes. Une sécheresse cutanée est fréquente et permanente et le prurit est constant et intense, entraînant des lésions de grattage. Plus la dermatite atopique débute tôt et plus les lésions cutanées seront sévères. L'allergie alimentaire joue un rôle dans l'aggravation et l'apparition des lésions [33, 44, 45].



**Figure 9 : Enfant présentant une dermatite atopique sur le visage due à une APLV [46].**

La dermatite atopique est souvent associée à des troubles digestifs et des signes respiratoires. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, l'allergie alimentaire est rarement retrouvée [2, 33].

D'autres manifestations cutanées sont décrites comme l'urticaire et l'angio-oedème, elles pourraient représenter 15% des formes cliniques de l'APLV. L'urticaire est rarement chronique, il se manifeste plutôt sous la forme aiguë ; et l'angio-oedème touche les lèvres, les paupières ou le larynx. Ce sont des manifestations classiques de l'allergie immédiate IgE-dépendante, évoquant facilement le diagnostic [2].

## 2- Manifestations respiratoires

Elles sont relativement rares car ces symptômes sont souvent liés aux pneumallergènes. Elles surviennent dans 19% des cas. On peut retrouver une rhinite, un asthme et une toux chronique. Cependant il est important de penser à rechercher une APLV lorsqu'un nourrisson présente un asthme associé à un eczéma, un reflux ou des difficultés d'alimentation [7, 33, 41].

L'asthme par APLV est de diagnostic difficile, son existence associée à l'allergie alimentaire révèle un facteur de risque d'anaphylaxie [2].

## 3- Manifestations générales

L'APLV peut se manifester par un choc anaphylactique dans 9% des cas. Il survient en général dans l'heure, voire les minutes qui suivent l'ingestion de l'allergène. Cette réaction est assez rare chez l'enfant, surtout avant 3 ans. Elle surviendrait essentiellement au cours des réintroductions diagnostiques ou accidentelles.

C'est une manifestation généralisée sévère mettant en jeu le pronostic vital ; plus la réaction est précoce, plus elle est sévère. Les réactions peuvent être classées en fonction de la gravité des signes qu'elles provoquent :

- réaction locale : on observe un syndrome oral caractérisé par un prurit intrabuccal ou digestif et généralement des vomissements immédiats ;
- réaction généralisée modérée : elle entraîne une urticaire, un prurit et un oedème de Quincke ;
- réaction généralisée sévère : avec apparition de difficultés respiratoires, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance [2, 7, 33].

Exceptionnellement l'APLV peut se manifester par une mort subite du nourrisson ou un syndrome dit de « rescapé de mort subite » . Des observations de mort subite du nouveau-né liées à une anaphylaxie au lait de vache ont même été rapportées [2, 7].

#### 4- Autres

Dans de très rares cas on a pu observer des otites moyennes aiguës récidivantes, ainsi que des otites séreuses précoces ou résistantes au traitement chirurgical qui peuvent être secondaire à une APLV [41].

#### D- Conclusion

L'APLV est responsable d'une très vaste symptomatologie chez le nourrisson, les réactions gastro-intestinales aiguës étant les plus fréquentes, elles sont avec le choc anaphylactique facile à mettre en relation avec cette pathologie. En revanche, les manifestations cliniques plus tardives comme les symptômes digestifs chroniques, les signes cutanés ou respiratoires, sont moins courants et plus difficiles à mettre en relation avec une APLV. D'où l'intérêt d'établir un diagnostic rapidement par des méthodes précises en vue d'instaurer le traitement le plus tôt possible.

### III- DIAGNOSTIC DE L'APLV

Le diagnostic ne relève pas de l'officine et du pharmacien. En aucun cas le pharmacien ne doit se substituer au médecin. Il se présente comme interlocuteur de santé à l'occasion d'une délivrance ou de questions qui peuvent lui être posées. Etant souvent le premier à être sollicité et interrogé face à certains signes cliniques, sa connaissance de la symptomatologie sera un atout pour savoir orienter vers le médecin.

Le diagnostic ne pose généralement aucun problème lorsque l'APLV se révèle par des manifestations aiguës dès l'introduction du lait. Il est souvent porté par les parents lorsqu'un autre cas est déjà survenu dans la famille. Les principales difficultés se rencontrent quand l'APLV se traduit uniquement par des manifestations retardées, aussi appelées allergies non IgE dépendantes. Celles ci posent d'importants problèmes aux médecins car elles ne se distinguent par aucun signe spécifique.

Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'affirmer ou d'infirmer de façon certaine le diagnostic d'APLV, même médiée par un mécanisme IgE. L'imputabilité n'étant pas évidente d'emblée dans certains cas, le diagnostic nécessite donc une méthodologie précise, et s'appuie en premier lieu sur l'interrogatoire pour identifier l'allergène en cause. Ensuite différents tests sont pratiqués, notamment des tests cutanés (ou prick-tests), des tests de provocation et des patch-tests [6, 33, 46].

#### A- L'interrogatoire

L'interrogatoire constitue la première phase de la démarche diagnostique, son rôle est de retracer l'historique des troubles qui est une étape fondamentale dans le diagnostic de l'APLV.

Il va permettre la recherche des nombreux arguments évocateurs d'une APLV :

- les antécédents familiaux d'atopie, et d'allergie alimentaire de l'enfant. Ceci en vue d'évaluer le risque allergique ;
- l'âge de survenue des premiers symptômes et leur délai d'apparition après leur introduction dans le régime alimentaire ;
- la description des symptômes, leur sévérité, et les éventuelles associations de

plusieurs tableaux cliniques rencontrés dans l'APLV ou leur succession dans le temps ;

- la présence d'une autre allergie alimentaire associée cliniquement évidente ;
- la réponse aux traitements médicaux ou aux régimes déjà entrepris ;
- l'identification de l'aliment suspecté ;
- la quantité d'aliment ingéré déclenchant la réaction ;
- la consommation de produits lactés par la mère ;
- la fréquence, la rapidité et la reproductibilité de la réaction.

Cet interrogatoire, première étape indispensable au diagnostic n'est pas constant, il s'agit d'un moyen peu sensible qui permet d'orienter vers un aliment et non pas vers un mécanisme immunologique, car il fait face à de nombreuses difficultés d'interprétation [2, 4, 6, 12, 33].

## **B- Les tests cutanés**

Les tests cutanés, encore appelés prick-tests sont faciles à réaliser, ils peuvent être fait en consultation. Ils étudient la réactivité immédiate, et sont donc utiles pour mettre en évidence les réactions IgE-médiées.

Ces tests peuvent être réalisés dès les premiers mois de la vie, en l'absence de traitement antihistaminique ou corticoïdes depuis 8 à 15 jours. Lorsque l'enfant est très jeune, il est conseillé de faire ces tests dans le dos où la peau est riche en mastocytes et la réactivité meilleure.

La technique consiste à déposer une goutte d'allergène sur la peau, puis une piqûre est réalisée à travers la goutte avec une lancette, mettant en contact les mastocytes dermiques avec l'allergène. Ces mastocytes porteurs d'IgE spécifiques vont dégranuler et libérer des médiateurs entraînant la formation d'une papule. Le résultat du test est lisible en 10 à 20 minutes, il dépend du diamètre de la papule formée. La positivité est définie par un diamètre de la papule supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif.

Les tests cutanés sont effectués à l'aide d'une goutte de la formule du lait ingéré par l'enfant ou d'une solution standardisée.

La positivité donne une très bonne valeur prédictive de la réaction allergique. En

revanche, la négativité n'élimine pas une allergie alimentaire qui peut être non IgE-dépendante. Un test positif n'est que le témoin de la sensibilisation de l'organisme vis-à-vis d'un aliment, et impose de poursuivre les explorations afin de savoir s'il existe une véritable allergie [4, 12, 33, 47, 48].

## C- Les patch-tests

Les patch-tests représentent un nouvel outil diagnostique des APLV non IgE dépendantes, qui peut désormais être proposé en première intention. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont respectivement de 79 et 91%. Ils sont surtout utiles au diagnostic de l'APLV chez les enfants atteints de dermatite atopique.

Ils permettent de recréer au niveau de la peau une réaction observée au niveau d'un organe situé à distance comme le tube digestif [4, 46, 49].

Ils sont réalisés à l'aide d'une goutte de lait déposée dans la cupule du patch. Les cupules sont placées au niveau du dos, sur une zone exempte d'eczéma. On réalise systématiquement un patch-test témoin qui permettra d'évaluer la positivité du test, les deux patchs sont appelés T pour témoin et L pour lait. La figure 10 ci-dessous montre la disposition des patch-tests issus du dispositif Diallertest<sup>®</sup>, premier patch-test au lait disponible en pharmacie [4, 46].



**Figure 10 : Illustration de la pose de patch-tests [46].**

Le patch est laissé au contact de la peau pendant 48 heures. La lecture se fait à 48 heures et à 72 heures par comparaison avec le patch témoin [46].

Le tableau V regroupe les différents aspects que peuvent présenter les tests ainsi que les résultats qui en découlent. Les lésions reproduites sont les mêmes que celles de l'eczéma.

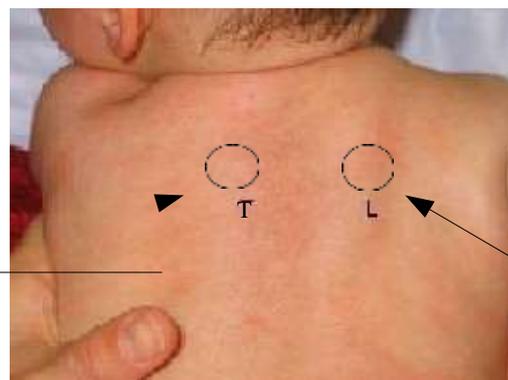
| Lecture         | Aspect                                    | Résultat         |
|-----------------|---|------------------|
| pas de réaction | néant                                     | Negative         |
| réaction faible | érythème                                  | Douteux          |
| +               | érythème, oedème, papules rares           | rarement positif |
| ++              | érythème, oedème, papules rares vésicules | Positif          |
| +++             | érythème, vésicules, bulles               | très positif     |

**Tableau V : Interprétation des patch-tests [4].**

L'aspect des différentes réactions positives et négatives est illustré par les figures ci-dessous. Si la marque au niveau du patch-test contenant le lait est plus visible par rapport au témoin, le test est positif [46].



**Figure 11 : Exemple de tests négatifs.**



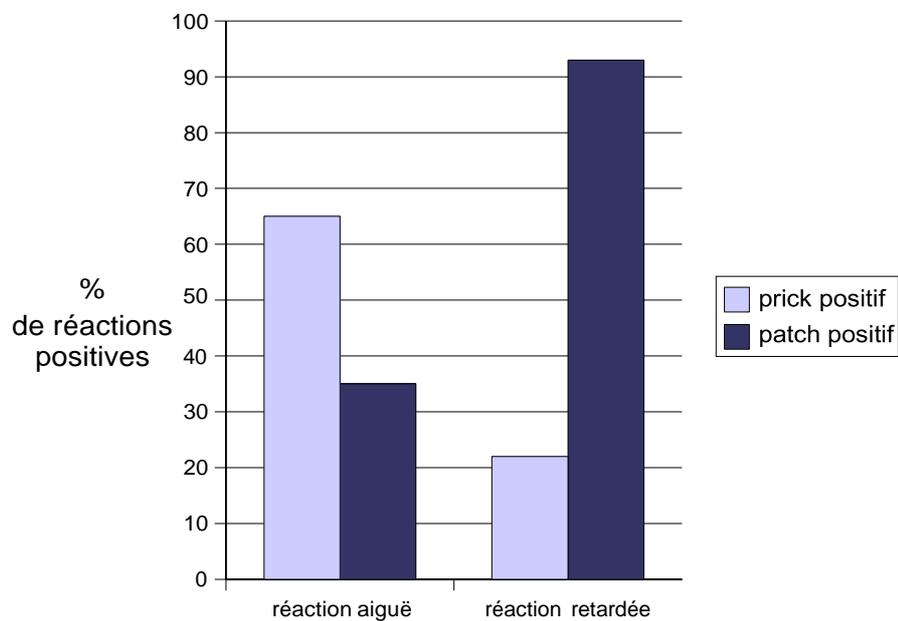
**Figure 12 : Test négatif à 72 heures.**



**Figure 13 : Exemples de tests positifs.**

**Figure 14 : Test positif à 72 heures [46].**

Ces tests permettent un dépistage spécifique, fiable, simple et indolore. Ils doivent être réalisés lors d'un prick-test négatif, car ils mettent en évidence plus facilement les réactions retardées comme le montre la figure 15.



**Figure 15 : Comparaison de la performance des patch-tests et des prick-tests dans le diagnostic des réactions aiguës et retardées [46].**

Les patch-tests sont beaucoup plus sensibles que les prick-tests, mais il paraît important de pratiquer ces deux méthodes permettant ainsi des diagnostics positifs plus fiables [50].

Il existe un autre type de test de provocation cutanée, le SAPT (Skin Application Patch Test) qui consiste à appliquer un aliment au contact de la peau dans une chambre de test comme pour un patch classique, mais d'en faire la lecture à 10, 20, 30, et 60 minutes. Ce test peut être utile chez les enfants atteints de dermatite atopique chez lesquels les prick-tests sont trop invasifs [51].

## D- Dosage des IgE

On peut réaliser le dosage des IgE totales ou bien des IgE spécifiques pour le lait de vache pour aider le diagnostic [4].

### 1- IgE totales

Le dosage des IgE totales a des indications limitées qui sont la dermatite atopique et l'urticaire chronique. Un taux élevé d'IgE totales peut indiquer un terrain atopique, mais un taux bas n'exclut pas l'allergie. Le dosage peut être normal chez 20 à 30 % des patients ayant une allergie certaine et à l'inverse, il peut être élevé dans diverses circonstances pathologiques, comme une infection virale ou parasitaire.

Le taux des IgE totales dans le sang du cordon n'est plus considéré comme facteur prédictif d'allergie.

La valeur diagnostique du dosage des IgE totales dans l'allergie est donc très discutable ne donnant qu'un reflet imparfait de l'atopie [4, 12].

### 2- IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques est plus intéressant, il se fait par la méthode des RAST

(Radio Allergo Sorbent Test). L'allergène est fixé de façon covalente sur un disque de cellulose puis il est mis en contact avec le sérum à tester. La liaison des IgE à l'allergène est révélée par une molécule anti-IgE marquée. Un taux élevé d'IgE spécifiques a une valeur prédictive positive de plus de 95% d'avoir un test de provocation par voie orale positif.

La détermination des IgE spécifiques semble moins sensible que le prick-test, elle est effectuée en première intention en cas d'eczéma étendu, d'incapacité pour le patient d'interrompre un traitement par anti-histaminiques ou d'allergie alimentaire probable pour des quantités infimes d'aliments.

La négativité de ce dosage n'élimine pas une allergie, mais sa positivité revêt un caractère diagnostique voire pronostic important dans certains cas [2, 4, 5, 12, 33, 49].

## E- Tests de provocation

Ce sont ces tests qui prouvent dans la grande majorité des cas le diagnostic de l'APLV. Ils doivent être précédés d'un régime d'éviction alimentaire qui aura des effets instantanés sur des manifestations immédiates, et des effets moins rapidement évidents pour des manifestations retardées. On distingue le test de provocation orale (TPO) et le test de provocation labiale (TPL) [4, 33].

### 1- Le Test de provocation orale (TPO)

Le but de ce test est de reproduire l'histoire clinique par l'ingestion de quantités croissantes de l'aliment en cause, en respectant le temps, la quantité des aliments et les symptômes. Ce test représente un élément diagnostique fiable et permet de mettre en place des évictions alimentaires limitées. Il est parfois appelé test de « réintroduction », mais les objectifs de ces deux tests sont différents. Le TPO authentifie l'APLV et la réintroduction démontre la tolérance aux protéines du lait de vache.

Ce test doit être réalisé de façon prudente en milieu hospitalier en raison du risque d'anaphylaxie, même lors d'une réaction initiale de type retardée.

Ce test est idéalement effectué en double aveugle contre placebo, mais souvent le

simple aveugle est proposé chez le nourrisson. Mais il peut être fait en ouvert, souvent en première intention et notamment quand il y a un risque d'anaphylaxie.

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques minutes jusqu'à 4 heures après l'absorption de l'aliment. L'apparition de manifestations impose l'arrêt du test et un traitement est mis en place en fonction des symptômes.

C'est le seul test qui permet de préciser la quantité d'aliment qui déclenche les symptômes. Un TPO positif indique que le patient est allergique à un aliment mais n'implique pas qu'il s'agisse d'une réaction médiée par les IgE.

Selon les auteurs la positivité de ce test en double aveugle est notée dans 20 à 70% des cas d'allergies soupçonnées par l'anamnèse, les tests cutanés et le dosage des IgE sériques spécifiques [4, 5, 33, 52].

## 2- Le test de provocation labial (TPL)

Le TPL est défini comme un test de contact de l'aliment avec la muqueuse labiale, dans le but de reproduire des manifestations cutanées locales, et d'éviter les réactions systémiques. Il est le reflet de l'expression locale de la réponse IgE à l'antigène.

Ce test est intéressant par sa simplicité de réalisation, sa rapidité d'exécution et sa possibilité d'être effectué en consultation. Il est même réalisable si l'allergie s'est traduite initialement par une anaphylaxie aiguë.

Une goutte de lait est déposée sur le versant externe de la lèvre inférieure pendant 10 secondes à 2 minutes selon le risque encouru ; la bouche doit rester entrouverte. Comme pour tout test d'hypersensibilité immédiate, la lecture est effectuée au bout de quinze minutes.

On décrit 5 stades de positivité :

- stade 1 : déplissement de la lèvre inférieure,
- stade 2 : plaque d'érythème sur la lèvre,
- stade 3 : urticaire de la joue et du menton,
- stade 4 : oedème gagnant la joue avec rhinite et larmoiement,
- stade 5 : réaction systémique associée à un prurit sur les zones d'eczéma et à une

Toux.

La positivité des TPL est le plus souvent traduite par une réaction de stade 3.

La sensibilité de ce test est faible, elle est estimée à 77,2% et conduit donc à compléter tous les TPL négatifs ou de stade inférieur à 3 par un TPO. Par contre il n'est pas prudent de l'envisager devant un TPL de stade 4 ou plus [4, 52].

## F- Biopsie intestinale

La biopsie intestinale est un élément important du diagnostic différentiel dans les formes digestives chroniques. Les lésions ne sont pas spécifiques, elles montrent une atrophie villositaire partielle ou complète. Ces lésions sont fréquentes lors d'une entéropathie digestive. On peut retrouver un infiltrat d'éosinophiles dans le cas d'une lésion inflammatoire, d'une oesophagite ou d'une gastrite ; celui-ci étant très évocateur d'un phénomène allergique à l'origine des lésions.

Cet examen n'est réalisé que dans certains cas de symptomatologie digestive initiale et n'est pas proposé en routine [4, 33].

## G- Test de la perméabilité intestinale

Le test de perméabilité intestinale permet d'analyser la souffrance digestive, conséquence de la réaction immunologique locale. Ce test est réalisée à l'aide de deux marqueurs dont on va mesurer l'élimination, après leur ingestion par le patient. Les marqueurs les plus utilisés sont le lactulose et le mannitol, ils ont la particularité de ne pas être métabolisés. L'hyperperméabilité intestinale est mise en évidence lorsque le rapport lactulose/mannitol mesuré dans les urines est élevé.

Ce test peut être utile avant de pratiquer une biopsie, il se révèle même plus sensible dans la détection d'anomalies minimales de la muqueuse.

La mise en place d'un régime d'exclusion entraîne la normalisation de la perméabilité intestinale, l'absence de normalisation invite à rechercher une polysensibilisation ou une pathologie associée [4, 33].

## H- Autres

De nombreux autres examens sont proposés dans la littérature, ils sont très spécifiques et leur place ou pertinence reste à définir en pratique quotidienne. On peut citer par exemple le dosage des IgG ou des IgA, l'étude de la libération d'histamine, le test de transformation lymphocytaire et la mesure de l'hyperéosinophilie[4].

## I- Conclusion:

L'exploration débute toujours par la pratique des prick-tests cutanés, éventuellement complétée par un dosage des IgE spécifiques. Généralement la démarche est poursuivie par un régime d'exclusion, et dans la majorité des cas l'APLV est authentifiée par les tests de provocation. Ces tests seront exceptionnellement précédés par une exploration de la muqueuse digestive dans les cas où la symptomatologie digestive prédomine.

La conduite diagnostique peut être résumée par la figure 16 suivantes.

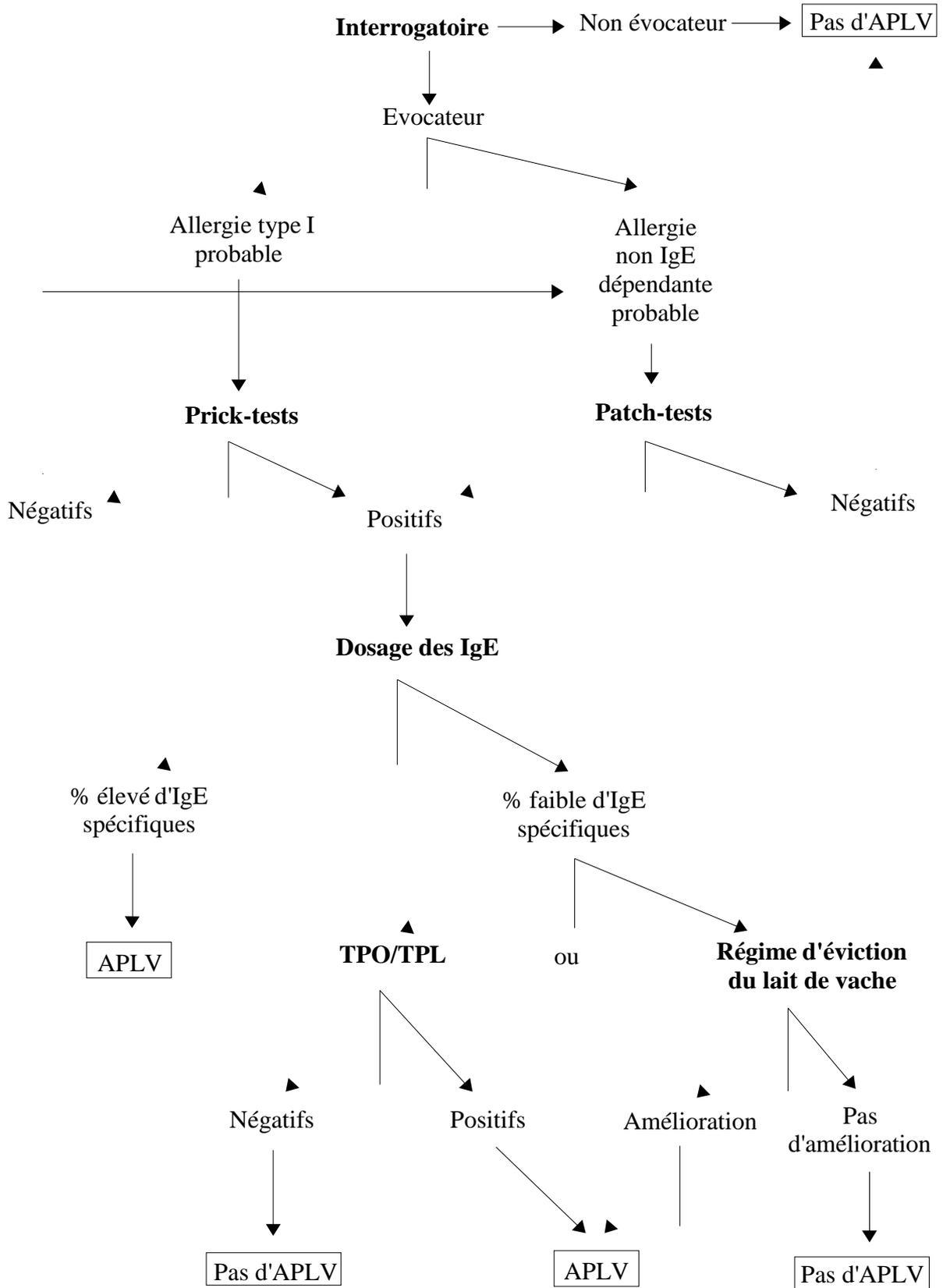


Figure 16 : Démarche diagnostique générale de l'APLV [5].

## IV- CONCLUSION

L'APLV est une pathologie fréquente chez le nourrisson, et en constante augmentation. Ses manifestations sont variées dans leurs expressions cliniques et dans leurs mécanismes. Les symptômes n'étant pas toujours caractéristiques, le diagnostic est souvent difficile à établir.

Un contexte d'allergie alimentaire est souvent associé à de l'appréhension et à une certaine angoisse chez les parents d'enfants atteints. Ces inquiétudes sont d'autant plus grandes que l'enfant est jeune et que l'aliment en cause lui est vital. Le pharmacien doit alors expliquer les solutions et le traitement de substitution envisageable et rassurer, car il existe de nombreuses formules lactées adaptées aux enfants atteints d'APLV.

Le but est non pas d'exclure à vie les protéines du lait de vache mais de faire tolérer ces protéines par accoutumance afin d'arriver à une guérison totale. En effet à la différence d'autres allergies alimentaires l'APLV est transitoire, elle disparaît vers l'âge de 3 ans dans l'immense majorité des cas.

## 2<sup>ème</sup> partie :

# Prévention primaire et secondaire de l'APLV.

# I- INTRODUCTION

L'APLV nous l'avons vu est caractérisée par un grand nombre de manifestations digestives, respiratoires et/ou cutanées. Une bonne connaissance de sa définition, une application stricte des critères diagnostics et une évaluation critique des manifestations immunologiques aident à mieux comprendre et à mieux aborder cette situation.

La prise en charge peut être abordée de deux façons, soit par la prévention primaire, soit par la prévention secondaire.

La prévention primaire consiste à mettre en oeuvre une démarche nutritionnelle précise dans le but d'éviter l'apparition de l'APLV. Elle est recommandée chez les nouveau-nés à risque, c'est à dire ayant des antécédents familiaux d'atopie. Un enfant est considéré comme à risque d'allergie quand il a au moins un parent du premier degré (père, mère, frère ou soeur) allergique. Dans le cadre de la prévention primaire il sera conseillé de favoriser l'allaitement maternel car il apporte tous les éléments complémentaires nécessaires à la maturation du nourrisson et permet de diminuer le risque d'apparition de maladie atopique. Mais le rôle de l'allaitement dans la prévention primaire fait l'objet de débats car le lait maternel peut contenir et transmettre des antigènes.

Dans le cas où l'allaitement n'est pas envisagé, il faudra avoir recours à un lait hypoallergénique, tout en évitant d'introduire trop tôt les aliments les plus allergisants lors de la diversification alimentaire.

Lorsque le diagnostic d'APLV est confirmé ou même suspecté, il convient de la traiter, c'est ce que l'on appelle la prévention secondaire. Le seul traitement repose sur l'éviction totale des protéines du lait de vache et fait appel à des produits de substitution, comme les hydrolysats poussés de protéines. Une allergie aux hydrolysats n'est pas à exclure, dans ce cas l'enfant pourra être nourri avec une formule à base d'acides aminés.

Nous étudierons également les laits alternatifs (végétaux et animaux) qui font aussi l'objet de produits de substitution en cas d'APLV, mais dont la composition peut varier d'un lait à l'autre et être différente de celle du lait de vache. L'utilisation de ces laits demande une certaine prudence, car ils ne répondent pas toujours aux besoins nutritionnels du nourrisson

ils seront nécessairement accompagnés de conseils lors de leur délivrance.

## II- PREVENTION PRIMAIRE

La prévention de l'APLV peut s'exercer à plusieurs niveaux définissant des stratégies différentes. La prévention primaire vise à limiter les risques de sensibilisation aux protéines du lait de vache. Elle s'adresse idéalement à une population ciblée « à haut risque allergique », et s'applique avant la naissance et pendant les premières années de vie. Dans les familles à risque atopique, il existe une « période fenêtre » qui démarre de la période intra-utérine jusqu'à l'âge de deux ans et qui correspond à une plus grande possibilité de développer une allergie. Alors que chez les nouveau-nés non atopiques les réponses IgE spécifiques sont transitoires et font rapidement place à un état de tolérance.

L'estimation du risque de développer une APLV chez un nouveau-né n'est pas toujours aisée et se révèle quelques fois aléatoire. Même si les indicateurs dont nous disposons (antécédents familiaux d'atopie, élévation des IgE cordales) peuvent ne pas être suffisamment sensibles, l'étude de l'anamnèse chez les parents et les membres de la fratrie reste le critère prédictif le plus utile pour permettre d'identifier les nouveau-nés à risque.

L'information sur les précautions à prendre en matière de prévention allergique débute avant la naissance dès le début de la grossesse, et se poursuit après la naissance, tout au long de la croissance du nourrisson. Les recommandations proposées sont le plus souvent fondées sur des mesures d'éviction des allergènes. Encourager l'allaitement maternel demeure une mesure de prévention essentielle qui peut être associée à des mesures diététiques appliquées chez la mère lors de la grossesse et de l'allaitement.

Si l'allaitement s'avère impossible, ou en cas « d'allaitement mixte » (sein et préparation lactée infantile), des formules de substitution existent, les laits hypoallergéniques, dits « HA » sont à privilégier (voir tableau VIII). L'adjonction de probiotiques à l'alimentation du nourrisson et/ou de la mère est un nouvel élément à prendre en compte, car il semble que leur utilisation soit bénéfique en matière de prévention des allergies [5, 53, 54].

En prévention primaire, on recommande également de ne pas diversifier l'alimentation trop précocement [12].

## A- Avant la naissance

Plusieurs voies peuvent induire une sensibilisation du nourrisson aux protéines du lait de vache. Une des voies possibles est par l'intermédiaire du placenta durant la vie intra-utérine, comme nous l'avons vu dans la première partie.

Il est possible de détecter des protéines dans la circulation foetale comme dans le liquide amniotique, et les lymphocytes du sang du cordon sont capables de proliférer en réponse à des stimulations par les protéines du lait de vache [33].

Il n'est pas improbable que le régime alimentaire de la mère pendant la grossesse ait une influence sur le devenir allergique de l'enfant, ainsi différents protocoles de manipulations diététiques ont été développés. La prévention pourrait débuter dès le deuxième trimestre de grossesse par un régime maternel sans lait, qui sera poursuivi pendant la durée de l'allaitement [2, 38, 53].

Actuellement il est généralement admis qu'un régime restrictif pendant la grossesse n'est pas recommandable, et en pratique son suivi semble difficile, c'est pourquoi il sera plutôt conseillé des apports modérés de laitage, le régime d'éviction strict ne serait proposé que lorsqu'il existe des antécédents d'allergie graves aux protéines du lait de vache. En revanche, le syndrome des polyallergies alimentaires représentant un facteur de gravité, et qui paraît être associé à une plus longue durée de l'APLV IgE dépendante, justifie probablement l'éviction de l'oeuf et de l'arachide dès le quatrième mois de grossesse [2, 13, 33].

Cependant beaucoup d'études n'ont pas confirmé l'intérêt de supprimer le lait pendant la grossesse et il n'y a actuellement aucun consensus sur l'utilité d'un régime d'éviction de lait et de laitage chez la femme enceinte ou allaitant. En revanche des études récentes ont pourtant montré que la sensibilisation à un allergène pouvait se produire avant la naissance, ce qui laisserait suggérer que la prévention primaire pourrait être nécessaire plus précocement et être actuellement recommandée. Une étude animale pourrait confirmer cette hypothèse, car elle a montré que l'induction de la tolérance aux allergènes alimentaires avant la naissance via l'alimentation de la mère est un moyen efficace de prévention primaire dans la descendance [13, 33, 38].

Deux autres études ont montré un effet bénéfique de l'observance d'un régime maternel sans lait lors des derniers mois de grossesse et de l'allaitement. Mais il n'est pas précisé si c'est l'exclusion du lait lors de la grossesse, lors de la lactation ou pendant les deux à la fois qui a déterminé ces résultats [13].

Ceci souligne l'ambiguïté qui existe pour réaliser une démarche thérapeutique et/ou nutritionnelle. Elle devra être effectuée en prenant en compte certains éléments, tels que les antécédents familiaux et la gravité du risque d'atopie. Les bénéfices et les risques devront être précisément pesés en fonction de chaque cas.

Néanmoins, la combinaison de mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement devrait donner de meilleurs résultats que chacune de ces mesures prises séparément [53].

## B- Après la naissance

Après la naissance, la prévention primaire de l'APLV peut reposer sur l'allaitement au sein, les laits HA et éventuellement les probiotiques. Des conseils pour mener à bien la diversification alimentaire par la suite seront nécessaires.

### 1- L'allaitement maternel

La fréquence de l'allaitement maternel en France est en très faible augmentation, mais reste une des plus faibles des pays européens. En 2000, 50% des femmes avaient allaité leur enfant, et 56% des enfants nés en 2002 étaient allaités au sortir de la maternité contre plus de 90% dans les pays scandinaves. La durée de l'allaitement est le plus souvent très courte dans notre pays, elle a été estimée à 10 semaines [56].

L'allaitement maternel est la référence incontestée de l'alimentation du nourrisson, son rôle dans la maturation du système nerveux central et des fonctions immunitaires est fondamental. Plus les connaissances se développent et plus le lait de femme apparaît comme le mieux adapté aux besoins du nourrisson. Il lui apporte non seulement de nombreux nutriments indispensables à sa croissance, mais aussi des facteurs de défense, des enzymes, des facteurs de croissance, des hormones, des nucléotides, des polyamines, et le protège du risque d'infections gastro-intestinale et respiratoire [57, 58].

Ses effets protecteurs augmentent avec la durée jusqu'à au moins quatre mois. Prolonger l'allaitement est fortement recommandé pour prévenir l'apparition des maladies

allergiques. Pour tous les enfants, l'allaitement exclusif réduit le risque d'asthme et d'eczéma, et pour les enfants issus de familles atopiques, il protège en plus de l'APLV. Une durée d'allaitement supérieure à 4 mois semble renforcer cet effet protecteur durant les deux premières années de vie [8, 38].

Chez les nouveau-nés à très fort risque de développer une APLV, l'allaitement maternel accompagné d'un régime excluant le lait et les laitages chez la mère a montré une diminution significative de la prévalence de l'APLV dans la première année de vie [58].

#### a- Composition du lait maternel

La composition du lait mature est atteinte très rapidement, 4 à 5 jours après le début de l'allaitement. Durant les 3 à 5 premiers jours de lactation, le lait de femme alors appelé colostrum, a une composition différente de celle du lait mature. Il présente une plus faible valeur calorique et est moins riche en lipides et en lactose. En revanche, il contient plus d'oligosaccharides et est 10 fois plus riche en cellules immunocompétentes et 2 fois plus en protéines. L'augmentation porte sur les immunoglobulines, en particuliers les IgA, différents facteurs de croissance et cytokines, alors que les caséines sont quasiment absentes. Tous ces éléments contribuent à protéger le nouveau-né qui est particulièrement vulnérable aux infections [56, 57, 59].

La composition du lait varie au cours de la tétée, il s'enrichit en graisses et en micelles de caséine. Elle évolue également au cours de l'allaitement avec une diminution progressive des protéines, des graisses et de certains minéraux, et une augmentation de la teneur en lactose. Cette évolution est adaptée aux besoins progressifs de l'enfant en croissance, notamment au développement du système nerveux central et à la maturation des défenses immunitaires [56, 59].

Sur le plan nutritionnel, la composition du lait de mère est parfaitement adaptée aux possibilités digestives et métaboliques du nouveau-né [57].

On y retrouve les éléments suivants :

#### **-protéines et substances azotées :**

La teneur en protéines du lait de femme, comprise entre 8 et 12 g/L, est parfaitement adaptée aux besoins du nourrisson en raison d'une excellente absorption et d'une parfaite

adéquation du profil de ses acides aminés. La proportion de protéines solubles est approximativement évaluée au deux tiers et celle des caséines à un tiers. Parmi les protéines solubles, certaines ont un rôle fonctionnel essentiel. La  $\beta$ -lactoglobuline est pratiquement absente du lait humain, qui est beaucoup plus riche en  $\alpha$ -lactalbumine.

Les caséines du lait de femme forment des micelles beaucoup plus petites que celles du lait de vache, et la caséine de type  $\kappa$  a des effets bifidogènes (augmentation de la population des bifidobactéries coliques, bactéries utiles, renforçant le système immunitaire intestinal). Les micelles de caséine de petite taille et le pourcentage élevé de protéines solubles expliquent la coagulation plus fine du lait de femme dans l'estomac du nourrisson, contribuant à une vidange gastrique plus rapide.

On trouve les molécules suivantes :

- . Les immunoglobulines : en particulier les IgA de type sécrétoire. Elles limitent la multiplication des bactéries et des agents viraux et elles sont directement dirigées contre une variété de protéines étrangères présentes dans l'intestin maternel, incluant les protéines retrouvées dans le lait de vache.

- . La lactoferrine : possède une action bactériostatique, et son hydrolyse partielle a des propriétés antivirales. Elle favorise la qualité de la réponse immunitaire et agit comme facteur de croissance en exerçant un effet permissif direct sur la croissance des bifidobactéries.

- . Le lysozyme : qui exerce un effet bactéricide et contribue indirectement à la qualité de la colonisation bactérienne. Sa concentration est beaucoup plus importante dans le lait humain que dans le lait de vache et elle a tendance à augmenter en cas d'allaitement prolongé.

- . Les nucléotides : qui diffèrent très nettement du lait bovin en termes qualitatifs et quantitatifs, et qui exercent un effet stimulant sur la réponse immunitaire.

- . Les polyamines : intervenant dans l'accélération du processus physiologique qui conduit l'intestin immature à empêcher l'entrée de protéines étrangères, le rôle de ces polyamines serait important aussi dans l'acquisition de la tolérance alimentaire.

- . Autres : des enzymes, des facteurs de croissance, différentes cytokines, des vitamines...

### **-lipides :**

Le taux de lipides dans le lait de femme est proche de celui du lait de vache, environ 35 g/L. Mais la digestibilité et le coefficient d'absorption des graisses du lait de femme sont très supérieurs. Ceci grâce à la présence d'une lipase qui compense, au niveau duodéal, l'insuffisance des lipases pancréatiques.

Le lait de femme est riche en cholestérol alors que le lait de vache en contient peu. Le cholestérol a un rôle dans la structure des membranes, comme précurseur hormonal et dans le développement cérébral. Il faut souligner l'importance des lipides dans le lait maternel, non seulement comme source d'énergie (45 à 50 % de l'apport énergétique), mais aussi comme apport d'acides gras polyinsaturés, acides gras essentiels nécessaires au développement cérébral et neurosensoriel. Le lait de mère apporte en effet non seulement les acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique mais aussi leurs dérivés supérieurs à longue chaîne les acides arachidonique, eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Leur teneur dépend des apports alimentaires en acides gras de la femme allaitant.

### **-glucides :**

Globalement, le lait de femme mature contient 75 g/L de glucides, dont 63 g de lactose et 12 g d'oligosaccharides, alors que le lait de vache ne comporte que du lactose. On dénombre plus de 130 oligosaccharides différents qui constituent de véritables prébiotiques. Non digestibles au niveau du grêle, ils jouent un rôle essentiel dans la mise en place de l'écosystème bactérien colique dominé chez l'enfant nourri au sein par les bifidobactéries, en particulier *Bifidobacterium bifidum*. Ces oligosaccharides, quasiment absents du lait de vache, ont donc un rôle bifidogène essentiel, et on leur prête de plus en plus un rôle dans la protection vis-à-vis des infections digestives, mais aussi extra-digestives.

### **-autres :**

La teneur faible en azote et en sels minéraux permet de limiter la charge osmolaire rénale à des valeurs assez faibles (93 mOsm/L), alors qu'elle est beaucoup plus élevée pour le lait de vache (380 mOsm/L). Cette faible charge osmolaire rénale constitue une sécurité en cas de pertes hydriques excessives, par transpiration ou diarrhée, en permettant de mieux assurer le maintien de l'équilibre de la balance hydrominérale.

Certains oligoéléments comme le fer ou le zinc ont une meilleure biodisponibilité en raison des ligands présents dans le lait de femme, qui facilitent leur absorption.

Le lait de femme n'est pas un simple « véhicule » de nutriments, il a de nombreuses propriétés biologiques. Dans la mesure où l'état nutritionnel de la mère est normal et son alimentation adaptée, il est admis par tous les experts que l'alimentation exclusive au sein permet de satisfaire les besoins nutritionnels de l'enfant né à terme de la naissance à 6 mois à l'exception des besoins en vitamines D et K [56, 57, 59, 60].

Le tableau VI regroupe les teneurs indicatives en énergie, protides, lipides, glucides et sels minéraux du lait de femme, du lait de vache, et des préparations lactées pour nourrisson.

| Pour 100 mL                      | Lait de femme mature | Lait de vache | Préparations lactées pour nourrissons    |
|----------------------------------|----------------------|---------------|--|
| Calories (kcal)                  | 67                   | 65            | 66-73                                    |
| Protides (g)                     | 1                    | 3,7           | 1,5-1,9                                  |
| -Caséine (%)                     | 40                   | 80            | 60-80 <sup>a</sup> ou 44-50 <sup>b</sup> |
| - $\alpha$ -lactalbumine (g)     | 0,35                 | 0,2           | } 0,4-0,7                                |
| - $\beta$ -lactoglobuline (g)    | -                    | 0,35          |  |
| -Lysozyme (g)                    | 0,4                  | -             | -  |
| -Immunoglobulines (g)            | 0,15                 | Traces        | Traces                                   |
| Lipides (g)                      | 3,5                  | 3,5           | 2,6-3,8                                  |
| -Acide linoléique (mg)           | 350                  | 90            | 350-740                                  |
| -Acide $\alpha$ -linoléique (mg) | 37                   | Traces        | 30-100                                   |
| -Cholestérol (mg)                | 20                   | 10            | -  |
| Glucides (g)                     | 7,5                  | 4,5           | 6,7-9,5                                  |
| -Lactose (%)                     | 85                   | 100           | 47-100                                   |
| -Dextrine-maltose (g)            | -                    | -             | 1,1-2,6                                  |
| -Autres sucres                   | Oligosaccharides     | -             | Amidon, glucose, fructose, saccharose    |
| Sels minéraux (mg)               | 210                  | 900           | 250-500                                  |
| -Sodium (mg)                     | 16                   | 48            | 16-28                                    |
| -Calcium (mg)                    | 33                   | 125           | 43-93                                    |
| -Phosphore (mg)                  | 16                   | 100           | 36-49                                    |
| -Fer (mg)                        | 0,05                 | 0,03          | 0,7-1                                    |

<sup>a</sup>: préparations à protéines non modifiées, <sup>b</sup>: préparations à protéines adaptées.

**Tableau VI : Comparaison des compositions du lait de femme, du lait de vache, et des préparations lactées infantiles [56, 59].**

Par rapport au lait de vache, le lait de femme est 3 fois moins riche en protéines, 4 fois moins riche en calcium et en sodium, 6 fois moins riche en phosphore, plus riche en oligosaccharides et en acides gras essentiels, et il contient des facteurs de défense du type IgA, lactoferrine et lysozyme.

#### b- L'influence de l'allaitement maternel sur l'APLV

En principe aucun nutriment ne peut être plus hypoallergénique que le lait de sa mère pour un nouveau-né, car les protéines qu'il contient sont des protéines humaines homologues non allergisantes pour la descendance. L'allaitement aurait la capacité unique de stimuler activement le système immunitaire entraînant de nombreux effets à long terme [13].

Chez le nouveau-né, la production des lymphocytes T et la réponse cellulaire des lymphocytes B sont affectées par l'immaturité de ses systèmes immunologiques de défense. Le lait maternel va contribuer à atténuer sur bien des points cet état d'immaturité physiologique immunitaire. Il transfère au nouveau-né une immunité spécifique et non spécifique au niveau de la muqueuse intestinale ; il a donc un rôle de protection mais aussi de maturation essentiel lors d'une période pendant laquelle le nourrisson est exposé aux allergènes du fait de cette immaturité des fonctions de défense intestinale [56].

Le lait maternel lorsqu'il est administré en respectant son exclusivité est donc l'aliment fonctionnel par excellence. Il favorise l'implantation d'une flore intestinale néonatale idéale permettant d'optimiser la réponse immunitaire induite par les premiers germes, rééquilibrant ainsi le déséquilibre de la balance immunitaire Th1/Th2. La tolérance à l'antigène alimentaire serait ainsi accrue. Celle-ci dépendant de cette qualité d'adaptation immunitaire de la muqueuse suite à l'envahissement bactérien de l'intestin, sans que se développent des réactions inflammatoires locales ou auto-immunes [60].

Une méta-analyse regroupant 56 études montre que l'allaitement maternel exclusif durant les quatre premiers mois de vie du nourrisson diminue globalement le risque d'apparition de maladie atopique chez ce dernier [38]. D'autres études ont indiqué qu'une durée d'allaitement courte associée à un sevrage précoce n'avait aucun effet préventif, contrairement à un allaitement exclusif prolongé de 4 à 6 mois et à une diversification alimentaire tardive [13].

Cependant le rôle protecteur de l'allaitement exclusif au sein vis-à-vis des allergies est quelque peu discuté. Pour certains, un allaitement prolongé d'au moins 6 mois permettrait de réduire le risque allergique, mais d'autres auteurs ne retrouvent pas ces résultats [53]. En effet, le lait maternel peut contenir des allergènes alimentaires provenant du régime de la mère. D'ailleurs il n'est pas exclu que des nourrissons nourris au sein développent une APLV, car un transfert de la  $\beta$ -lactoglobuline bovine dans le lait maternel après consommation de lait de vache ou de laitage par la mère est tout à fait possible et peut entraîner une sensibilisation.

Si la mère peut transmettre les allergènes, elle peut également transmettre des cellules sensibilisées par ces mêmes allergènes et des immunoglobulines qu'elle aura synthétisées à la suite d'une stimulation antigénique digestive. Ces éléments devraient permettre à l'enfant d'acquérir une immuno-tolérance alimentaire. Mais si la mère neutralise mal les allergènes ou si l'enfant se révèle hypersensible, il se sensibilisera via les allergènes alimentaires que lui apporte le lait de sa mère lorsqu'elle ingère des aliments contenant du lait de vache. Toutefois cette sensibilisation est considérée comme extrêmement rare [13, 59, 61].

Il est important de préciser que le risque d'allergie est renforcée si le nouveau-né a reçu par inadvertance de petites quantités de lait de vache lors de l'administration d'une préparation lactée de complément dans les premiers jours de vie en maternité [56, 59].

L'allaitement au sein réduit le risque d'APLV sans l'annuler. Malgré les discordances des résultats de certaines études, l'allaitement maternel reste recommandé, notamment pour toutes ses qualités et propriétés immunologiques. Il existe un consensus pour le recommander comme le meilleur moyen de prévention dans la population générale. On remarque dans de nombreuses études que les effets bénéfiques de l'allaitement au sein, enregistrés chez tous les enfants, sont toujours plus marqués chez les enfants ayant des antécédents d'atopie. C'est pourquoi chez les enfants à risque élevé d'APLV sa durée doit être d'au moins 6 mois [8, 33, 38].

### c- Le régime maternel au cours de l'allaitement au sein

Les symptômes de l'APLV peuvent apparaître lors d'un allaitement au sein exclusif. Il a été démontré que des macromolécules potentiellement allergisantes absorbées par l'intestin de la mère peuvent se retrouver dans son lait. C'est pourquoi aux vues de cette observation, il semblerait raisonnable de proposer aux mères de supprimer les protéines du lait de vache de

leur alimentation pendant une durée suffisante pour en éliminer toute trace dans leur propre lait [61].

Une méta-analyse a récemment conclu à un effet préventif du régime maternel sur l'eczéma. Elle a montré que l'exclusion de certains aliments (lait de vache, oeuf de poule, soja, arachide, poisson) pendant l'allaitement permet de diminuer la prévalence de la dermatite atopique, qui est réduite de 50% à l'âge de 18 mois et les lésions sont moins sévères.

Dans une autre étude, le taux de prévalence d'eczéma dans le groupe « protégé » est de 12% contre 29% dans le groupe « témoin » à l'âge de 4 ans [53, 56]. Mais ces constatations ne sont souvent convaincantes que pour des familles atopiques et peu pour la population générale [38].

L'AAP (American Academy of Pediatrics) utilise les résultats de cette méta-analyse pour recommander l'élimination chez la mère, de l'arachide et des noix, et pour envisager celle des oeufs, du lait, du poisson et d'autres allergènes au cours de l'allaitement des enfants à risque.

Cependant, l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), se fondant sur le manque de résultats convaincants, ne recommande pas de régime au cours de l'allaitement [56].

Il est donc raisonnable de n'envisager une éviction alimentaire qu'après analyse précise des circonstances familiales individuelles et avis spécialisé. Des restrictions alimentaires sont souvent déconseillées, ce d'autant qu'un tel régime s'il n'est pas suffisamment bien encadré pourrait entraîner des troubles sur la croissance du nourrisson [38].

Il faut être conscient du fait qu'une modification du régime de la mère doit être accompagnée de conseils diététiques extrêmement précis concernant les aliments qui devront remplacer le lait et les produits laitiers et contenir les mêmes sources de nutriments. Toute mère suivant un régime sans lait ni laitage, doit bien entendu recevoir un apport calcique de 1500 mg/24 heures, associé à une supplémentation vitaminique D. L'argument du risque de diminution de l'apport calcique dans ces cas particuliers de régime peut être contourné, car l'apport de calcium par tous les autres aliments, eaux minérales, fruits, légumes et céréales peut être suffisant dans le cadre d'une éducation alimentaire correcte à laquelle devrait participer tout professionnel de santé [56, 59].

Même si un régime alimentaire maternel restrictif peut être difficile à suivre, aucune des études n'a rapporté d'effets nutritionnels défavorables pour la mère et pour l'enfant.

L'éviction des allergènes alimentaires chez la mère lors de l'allaitement pourrait donc comporter des avantages dans le cadre de la prévention primaire de l'APLV [62]. Cette mesure ne serait à envisager qu'en cas de risque grave. En effet, la mise en place d'un régime à titre trop systématique risquerait d'induire une médicalisation exagérée de l'allaitement [56].

#### d- Conclusion

Le lait de femme est indiscutablement l'aliment de choix du nourrisson non seulement comme agent nutritif mais aussi comme agent de protection contre les infections. En effet, le nourrisson va bénéficier des anticorps maternels et des cellules immunocompétentes telles que les macrophages et les leucocytes.

Ses effets protecteurs quant à la survenue ultérieure d'une APLV sont discutés. Les données de la littérature argumentent avec autant d'études négatives que positives le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'asthme et des maladies allergiques. Mais il existe des variations individuelles considérables dans la composition du lait maternel, qui sont aussi à prendre en considération, et qui pourraient expliquer les controverses sur le rôle possible du lait maternel dans la prévention des maladies allergiques.

Malgré les discordances de ces études, il apparaît que l'allaitement maternel exclusif poursuivi au moins 4 à 6 mois réduit le risque d'APLV sans l'annuler. Sachant qu'il existe un risque de sensibilisation par passage de protéines du lait de vache dans le lait de femme, un régime excluant tout produit contenant des protéines du lait de vache pourra être envisagé chez la mère, dans un contexte familial à fort risque d'atopie.

Il faudrait pouvoir conseiller lorsque cela est possible l'association de mesures de prévention, telles que des mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement, l'encouragement de l'allaitement (ou à défaut l'utilisation des laits hypoallergéniques) et une diversification alimentaire tardive et progressive des aliments allergéniques, car c'est la combinaison de ces mesures qui permettra une prévention idéale [8, 53, 56].

## 2- Les laits hypoallergéniques

Les laits hypoallergéniques, communément appelés HA, sont des formules à base de protéines de lait de vache partiellement hydrolysées, qui ont été élaborées pour s'approcher le

plus possible du lait maternel. On distingue les hydrolysats partiels de protéines du lactosérum et les hydrolysats partiels mixtes (protéines du lactosérum et caséine). Les protéines sont seulement partiellement hydrolysées, ce qui rend la formule moins allergisante. Au départ ces laits étaient indiqués en remplacement du lait chez les enfants ne bénéficiant pas de l'allaitement maternel, ils ont ensuite été utilisés principalement en complément de l'allaitement au sein, en cas d'allaitement mixte.

Un consensus d'experts a récemment abouti à un élargissement des indications de ces laits : ils devraient être prescrits chez les nourrissons chez lesquels une prévention de l'allergie est envisagée en raison d'antécédents familiaux d'allergies notables, mais ils sont contre-indiqués en cas d'allergie déclarée [63].

C'est pourquoi on a assisté à la mise sur le marché d'un nombre croissant de laits dits HA par différents laboratoires diététiques. Cependant, du fait de leur destination spécifique à des nouveau-nés à risque, les pharmacies restent les lieux de vente exclusifs de ces laits HA, contrairement aux laits classiques 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge qui peuvent être vendus en grandes et moyennes surfaces depuis 1989.

La multiplicité des produits nécessite de connaître leurs caractéristiques conduisant à une classification en deux types : les hydrolysats partiels et les formules extensivement hydrolysées. Les préparations à base d'hydrolysats poussés contiennent de plus petits peptides et pas ou peu de lactose ; celles à base d'hydrolysats partiels contiennent du lactose potentiellement contaminé par des protéines de lait, leur allergénicité résiduelle importante rend leur utilisation impossible dans la prise en charge nutritionnelle de l'APLV [64, 65].

La durée de prescription de ces laits est généralement de 6 mois au minimum, période où doit commencer la diversification alimentaire [63].

#### a- Procédés d'obtention

On sait que toutes les protéines du lait sont allergéniques, la  $\beta$ -lactoglobuline, les caséines et l' $\alpha$ -lactalbumine sont des allergènes plus fréquents que la serumalbumine bovine, la lactoferrine ou les gammaglobulines [65].

L'allergénicité et l'antigénicité d'une protéine dépendent de sa structure primaire, de sa séquence d'acides aminés et de la conformation de la molécule. Le poids moléculaire des caséines s'étend de 19000 à 25000 Daltons et celui des protéines du lactosérum s'étend de

14000 Daltons pour l' $\alpha$ -lactalbumine, et 18000 Daltons pour la  $\beta$ -lactoglobuline. Chaque protéine allergisante comporte de multiples épitopes séquentiels et conformationnels qui sont constitués d'une quinzaine de résidus d'acides aminés en moyenne [64, 65].

La pasteurisation (chauffage à 75°C pendant 15 secondes) ne réduit pas l'antigénicité des protéines du lait de vache, alors qu'un traitement par la chaleur plus intensif (120°C pendant 20 minutes) détruit l'antigénicité de la plupart des protéines solubles qui possèdent une structure spatiale ordonnée. Les caséines, elles, sont très peu affectées par la chaleur. Il semble donc peu probable que l'on puisse obtenir une formule hypoallergénique par le seul procédé de traitement thermique [64, 66].

En réalité, la réduction du pouvoir antigénique des protéines du lait de vache repose essentiellement sur deux procédés industriels : le traitement thermique et l'hydrolyse enzymatique. L'hydrolyse complétée par le traitement thermique dénature les protéines en entraînant la perte de leur structure tertiaire. Les procédés thermiques permettent de détruire les épitopes conformationnels en dégradant la structure spatiale de la chaîne polypeptidique, et ils entraînent une diminution du nombre d'épitopes séquentiels [64, 66].

L'hydrolyse enzymatique est nettement plus efficace que la dénaturation par la chaleur et permet une réduction drastique des épitopes allergéniques. Cette méthode a pour but de réduire la taille moléculaire de la chaîne polypeptidique et ainsi de détruire la plupart des épitopes antigéniques. Bien que la limite de la taille moléculaire au-dessous de laquelle un peptide n'est plus antigénique soit difficile à déterminer, le poids moléculaire minimum des peptides permettant d'observer leur liaison aux IgE spécifiques est estimée à 1500 Daltons.

Les hydrolysats partiels conservent environ 20% de molécules supérieures à 1500 Daltons et un faible pourcentage de protéines de poids moléculaire supérieur à 3500 Daltons ; à la différence des hydrolysats poussés qui possèdent en principe moins de 1% de protéines supérieures à 1500 Daltons [64, 65].

Il existe des méthodes permettant la caractérisation de ces produits. Elles sont chimiques et immunologiques. Les méthodes chimiques ont pour but de caractériser et de standardiser les hydrolysats grâce à la détermination des poids moléculaires des peptides. Les méthodes immunologiques utilisent des sérums animaux ou humains pour caractériser la présence d'épitopes réactifs, aptes à se lier aux anticorps [65].

Après obtention et caractérisation de ces hydrolysats, il est important d'explorer leur allergénicité résiduelle. L'allergénicité est la capacité d'une protéine à induire une réaction allergique. Pour estimer l'efficacité d'un procédé d'hydrolyse, l'un des critères de base est l'absence de protéines intactes dans le produit. La réduction de l'allergénicité des protéines hydrolysées peut être déterminée in vitro par des méthodes biochimiques et immunologiques, fournissant des informations sur la distribution du poids moléculaire des peptides hydrolysés. Ces méthodes montrent que l'allergénicité et l'antigénicité sont diminuées de 100 à 1000 fois dans un hydrolysat partiel comparé à la protéine non traitée.

Les tests in vitro sont indispensables dans le cadre du contrôle de qualité des produits, mais n'éliminent en aucun cas tout risque d'allergie chez un enfant donné. C'est pourquoi la réduction du risque allergique de ces formules peut également être évaluée chez l'animal ou chez l'homme, in vivo par des tests cutanés et des épreuves d'exclusion-réintroduction.

Aucun hydrolysat n'évite la présence de protéines intactes, c'est pourquoi il est possible de détecter la présence résiduelle de  $\beta$ -lactoglobuline dans les différents laits HA à des taux voisins ou supérieurs de celui du lait maternel. Le déficit que les industriels ont encore à surmonter est de réaliser des formules avec moins de résidus allergéniques et antigéniques, en combinant les traitements thermiques et enzymatiques [65, 66].

#### b- Les différents laits HA

Actuellement, les préparations contenant des protéines hydrolysées dérivent de la caséine bovine et des protéines du lactosérum du lait de vache. La composition de ces laits en glucides, lipides, vitamines et minéraux est comparable à celle des autres aliments lactés diététiques 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge [66].

Ainsi sur le marché français de nombreux laits HA sont disponibles, à savoir :

- hydrolysat de protéines du lactosérum : Gallia HA<sup>®</sup> (Gallia),  
Guigoz HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge (Guigoz),  
Milumel HA<sup>®</sup> (Milupa),  
Modilac HA<sup>®</sup> (Sodilac),  
Nidal HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge (Nestlé),  
Novalac HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge (Novalac),  
Nutricia HA<sup>®</sup> (Nutricia),  
Bledilait HA<sup>®</sup> (Blédina),  
Picot HA<sup>®</sup> (Picot).

- hydrolysat de protéines du lactosérum et de caséine : Enfamil HA<sup>®</sup> (Mead Johnson),  
Physiolac topilac HA<sup>®</sup>  
(Natur et Pharm).

Le tableau VII suivant détaille la composition de ces différents laits HA.

| Analyse moyenne pour<br>100g de poudre          | Gallia<br>HA® | Guigoz HA®          |                      | Milumel HA® | Modilac HA® | Nidal HA®           |                      | Novalac HA®         |                      | Nutricia HA® | Bledilait HA® | Picot HA®   | Enfamil HA® | Physiolac<br>Topilac HA® |  |
|---|---------------|---------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|--------------------------|--|
|   |               | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge |             |             | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge |              |               |             |             |                          |  |
| <b>Valeur énergétique</b>                       |               |                     |                      |             |             |                     |                      |                     |                      |              |               |             |             |                          |  |
| <b>Kj</b>                                       | <b>2090</b>   | <b>2138</b>         | <b>2041</b>          | <b>2070</b> | <b>2184</b> | <b>2138</b>         | <b>2041</b>          | <b>2122,2</b>       | <b>1990,5</b>        | <b>2070</b>  | <b>2090</b>   | <b>2121</b> | <b>2207</b> | <b>2142</b>              |  |
| <b>kcal</b>                                     | <b>500</b>    | <b>511</b>          | <b>487</b>           | <b>494</b>  | <b>524</b>  | <b>511</b>          | <b>487</b>           | <b>507,7</b>        | <b>476,2</b>         | <b>494</b>   | <b>500</b>    | <b>507</b>  | <b>528</b>  | <b>512</b>               |  |
| <b>Osmolarité (mOsm/l)</b>                      | <b>260</b>    | <b>250</b>          | <b>?</b>             | <b>260</b>  | <b>?</b>    | <b>248</b>          | <b>?</b>             | <b>?</b>            | <b>?</b>             | <b>260</b>   | <b>260</b>    | <b>?</b>    | <b>245</b>  | <b>?</b>                 |  |
| <b>Protéines (g)</b>                            | <b>11,3</b>   | <b>11,5</b>         | <b>13,4</b>          | <b>11,9</b> | <b>12</b>   | <b>11,5</b>         | <b>13,4</b>          | <b>11,6</b>         | <b>10,9</b>          | <b>11,9</b>  | <b>11,3</b>   | <b>11,4</b> | <b>11,8</b> | <b>11,8</b>              |  |
| <b>Taurine (mg)</b>                             | <b>34,5</b>   | <b>41</b>           | <b>?</b>             | <b>54</b>   | <b>36</b>   | <b>41</b>           | <b>?</b>             | <b>44</b>           | <b>34,5</b>          | <b>54</b>    | <b>34,5</b>   | <b>31</b>   | <b>?</b>    | <b>45</b>                |  |
| <b>Carnitine (mg)</b>                           | <b>7,2</b>    | <b>8,2</b>          | <b>?</b>             | <b>7,3</b>  | <b>7,8</b>  | <b>8,2</b>          | <b>?</b>             | <b>8</b>            | <b>6,4</b>           | <b>7,3</b>   | <b>7,2</b>    | <b>11,4</b> | <b>?</b>    | <b>10</b>                |  |
| <b>Glucides (g)</b>                             | 60,5          | 57,7                | 58,8                 | 57,3        | 56          | 57,7                | 58,8                 | 53                  | 58,2                 | 57,3         | 57            | 57,4        | 55          | 56,5                     |  |
| <b>Lactose (g)</b>                              | 33            | 41,4                | 42,7                 | 27,3        | 56          | 41,4                | 42,7                 | 38,2                | 29,1                 | 27,3         | 31,3          | 38,2        | 55          | 35,5                     |  |
| <b>Maltodextrines (g)</b>                       | 27,3          | 8,3                 | -                    | 18          | -           | 8,3                 | -                    | 6,7                 | 13                   | 18           | 25,7          | 19,2        | -           | 21                       |  |
| <b>Amidon (g)</b>                               | -             | 8                   | 13,4                 | 8           | -           | 8                   | 13,4                 | 8,2                 | 16,1                 | 8            | -             | -           | -           | -                        |  |
| <b>Lipides (g)</b>                              | 23,6          | 26                  | 22                   | 24,2        | 28          | 26                  | 22                   | 27,7                | 22,2                 | 24,2         | 25,2          | 25,8        | 29          | 26,5                     |  |
| <b>Acide linoléique (g)</b>                     | 4,132         | 3,8                 | 3,267                | 2,6         | 3,876       | 3,8                 | 3,267                | 4,2                 | 3,3                  | 2,6          | 4,2           | 3,8         | 4,7         | 5,6                      |  |
| <b>Acide <math>\alpha</math>-linoléique (g)</b> | 0,388         | 0,45                | 0,398                | 0,5         | 0,364       | 0,45                | 0,398                | 0,42                | 0,429                | 0,5          | 0,413         | 0,39        | 0,5         | 0,43                     |  |
| <b>Humidité (g)</b>                             | 2,3           | 3                   | 3                    | 2           | ?           | 3                   | 3                    | ?                   | ?                    | 2            | 3             | 3           | 2,1         | ?                        |  |
| <b>Minéraux (g)</b>                             | 2,3           | 1,8                 | 2,8                  | 3,5         |             | 1,8                 | 2,8                  |                     |                      | 3,5          | 3,5           | 2,4         | 2,1         |                          |  |
| <b>Sodium (mg)</b>                              | 145           | 120                 | 250                  | 246         | 155         | 120                 | 250                  | 190                 | 165                  | 246          | 154           | 100         | 160         | 170                      |  |
| <b>Calcium (mg)</b>                             | 349           | 290                 | 470                  | 371         | 357         | 290                 | 470                  | 435                 | 620                  | 371          | 370           | 400         | 350         | 450                      |  |
| <b>Phosphore (mg)</b>                           | 209           | 150                 | 375                  | 205         | 258         | 150                 | 375                  | 250                 | 345                  | 205          | 221           | 210         | 230         | 225                      |  |
| <b>Fer (mg)</b>                                 | 4,3           | 3,1                 | 8,3                  | 5,3         | 6,2         | 3,1                 | 8,3                  | 5                   | 5,7                  | 5,3          | 4,5           | 7           | 6,2         | 7                        |  |
| <b>Magnésium (mg)</b>                           | 40            | 34                  | 47                   | 39          | 50          | 34                  | 47                   | 60                  | 53                   | 39           | 42            | 41          | 42          | 45                       |  |
| <b>Zinc (mg)</b>                                | 3,2           | 4,1                 | 5,8                  | 4,1         | 4,7         | 4,1                 | 5,8                  | 5                   | 4,8                  | 4,1          | 3,4           | 3,3         | 5,3         | 7,6                      |  |

**Tableau VII: Composition des différents laits HA [67].**

| Analyse moyenne pour 100g<br>de poudre    | Gallia HA® | Guigoz HA®          |                      | Milumel | Modilac | Nidal HA®           |                      | Novalac HA®         |                      | Nutricia | Bledilait | Picot HA® | Enfamil | Pysiolac    |
|---|------------|---------------------|----------------------|---------|---------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------|-----------|-----------|---------|-------------|
|   |            | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge | HA®     | HA®     | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge | HA®      | HA®       |           | HA®     | Topilac HA® |
| Iode (µg)                                 | 48         | 77                  | 102                  | 75      | 78      | 77                  | 102                  | 70                  | 90                   | 75       | 51        | 52        | 75      | 55          |
| Sélénium (µg)                             | 6,8        | -                   | -                    | -       | 11      | -                   | -                    | -                   | -                    | -        | 7,2       | 10        | -       | 10          |
| Cuivre (mg)                               | 0,281      | 0,31                | 0,58                 | 0,31    | 0,258   | 0,31                | 0,58                 | 0,31                | 0,58                 | 0,31     | 0,299     | 0,35      | 0,396   | 0,35        |
| Potassium (mg)                            | 582        | 500                 | 575                  | 643     | 597     | 500                 | 575                  | 625                 | 645                  | 643      | 618       | 480       | 610     | 500         |
| Chlore (mg)                               | 325        | 300                 | 375                  | 310     | 411     | 300                 | 375                  | 420                 | 358                  | 310      | 345       | 300       | 420     | 300         |
| Manganèse (mg)                            | 0,23       | 0,03                | 0,033                | 0,05    | -       | 0,03                | 0,033                | 0,07                | 0,25                 | 0,05     | 0,25      | 0,09      | 0,058   | 0,5         |
| Chrome (µg)                               | <51        | -                   | -                    | -       | -       | -                   | -                    | -                   | -                    | -        | <51       | -         | -       | -           |
| Molybdène (µg)                            | <51        | -                   | -                    | -       | -       | -                   | -                    | -                   | -                    | -        | <51       | -         | -       | -           |
| Fluor (mg)                                | <1         | -                   | -                    | -       | -       | -                   | -                    | -                   | -                    | -        | <1        | -         | -       | -           |
| <b>Vitamines:</b>                         |            |                     |                      |         |         |                     |                      |                     |                      |          |           |           |         |             |
| A (UI/µg)                                 | 1250/375   | /536                | /584                 | /425    | /601    | /536                | /584                 | /600                | /540                 | /425     | 1250/375  | /538      | /468    | 2530/759    |
| D <sub>3</sub> (UI/µg)                    | 275/6,9    | 306/7,7             | 438/11,2             | /10     | /8,2    | 306/7,7             | 438/11               | /10                 | /12,3                | /10      | 275/6,9   | 410/      | /7,7    | 410/10,2    |
| E (mg)                                    | 4,6        | 4,1                 | 3,9                  | 5,5     | 5,7     | 4,1                 | 3,9                  | 10,4                | 12,2                 | 5,5      | 4,6       | 8,2       | 6,4     | 10          |
| K <sub>1</sub> (µg)                       | 46         | 41                  | 22                   | 35      | 52      | 41                  | 22                   | 25                  | 18                   | 35       | 46        | 36        | 42      | 36          |
| C (mg)                                    | 67         | 51                  | 49                   | 50      | 70      | 51                  | 49                   | 82                  | 140                  | 50       | 67        | 60        | 63      | 60          |
| B <sub>1</sub> (thiamine) (mg)            | 0,27       | 0,36                | 0,73                 | 0,33    | 0,775   | 0,36                | 0,73                 | 0,35                | 0,65                 | 0,33     | 0,27      | 0,5       | 0,422   | 0,5         |
| B <sub>2</sub> (riboflavine) (mg)         | 0,62       | 0,76                | 1,2                  | 0,91    | 1,163   | 0,76                | 1,2                  | 0,5                 | 1,1                  | 0,91     | 0,62      | 1         | 0,74    | 1           |
| B <sub>5</sub> (acide pantothénique) (mg) | 1,8        | 2,3                 | 3,4                  | 2,1     | 2,326   | 2,3                 | 3,4                  | 3,1                 | 8,7                  | 2,1      | 1,8       | 2,5       | 2,6     | 2,5         |
| B <sub>6</sub> (pyridoxine) (mg)          | 0,27       | 0,38                | 0,97                 | 0,26    | 0,465   | 0,38                | 0,97                 | 0,35                | 0,79                 | 0,26     | 0,27      | 0,336     | 0,317   | 0,56        |
| B <sub>9</sub> (acide folique) (mg)       | 0,045      | 0,046               | 0,146                | 0,046   | 0,062   | 0,046               | 0,146                | 0,05                | 0,12                 | 0,046    | 0,045     | 0,052     | 0,084   | 0,052       |
| B <sub>12</sub> (cynaocobalamine) (µg)    | 1,8        | 1,5                 | 0,97                 | 3       | 1,6     | 1,5                 | 0,97                 | 1,2                 | 3,3                  | 3        | 1,8       | 1         | 1,6     | 1           |
| PP (Niacine) (mg)                         | 7          | 9,1                 | 19,3                 | 5,4     | 7,8     | 9,1                 | 19,3                 | 4,2                 | 11                   | 5,4      | 7         | 5         | 5,2     | 5           |
| H (Biotine) (µg)                          | 13,4       | 11                  | 17                   | 12      | 16      | 11                  | 17                   | 11                  | 30                   | 12       | 13,4      | 10        | 16      | 45          |
| Choline (mg)                              | 53,5       | 51                  | 49                   | 7,3     | 78      | 51                  | 49                   | 40                  | 33                   | 7,3      | 53,5      | 45        | 63      | 60          |
| Inositol (mg)                             | -          | 26                  | 24                   | -       | 26      | 26                  | 24                   | 25                  | 1,2                  | -        | -         | 23        | 90      | 25          |

Tableau VII: Composition des différents laits HA (suite) [67].

D'après le tableau VII, on remarque que ces laits sont dans l'ensemble assez proches, certains se différencient par la nature de leurs protéines et/ou de leurs glucides.

Ces laits ont de nombreuses caractéristiques en commun [67] :

- ils se présentent tous comme un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les nourrissons présentant des risques d'APLV, et ne peuvent être consommés par des nourrissons présentant une allergie déclarée aux protéines du lait de vache.

- les lipides qu'ils contiennent sont constitués exclusivement d'un mélange d'huiles végétales (huiles de palme, coprah, colza, tournesol, soja, et/ou coco).

- les glucides sont souvent représentés par un sucrage mixte : lactose/maltodextrines.

- l'adjonction d'amidon dans certains de ces laits leur permet d'être plus rassasiants et leur donne une texture onctueuse et homogène, qui favorise l'acceptabilité.

- les laits 1<sup>er</sup> âge sont indiqués de la naissance jusqu'à 4 mois révolus, et les laits 2<sup>ème</sup> âge à partir du 5<sup>e</sup> mois jusqu'à 1 an ou plus.

- ces laits sont à utiliser sur avis médical.

#### **. Gallia HA<sup>®</sup> :**

Les protéines de Gallia HA<sup>®</sup> sont constituées de 100% d'hydrolysate de protéines du lactosérum à potentiel allergénique réduit (PM<5000 Daltons).

Le sucrage est mixte lactose/maltodextrines (55% / 45%).

#### **. Guigoz HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge :**

Ce lait se caractérise par une phase protéique comportant 100% de protéines du lactosérum hydrolysées.

Le sucrage est mixte : lactose (70%), maltodextrines (15%) et amidon (15%) pour Guigoz HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> âge, alors que Guigoz HA<sup>®</sup> 2<sup>er</sup> âge ne contient pas de maltodextrines mais uniquement du lactose (75%) et de l'amidon (25%).

### **. Milumel HA®**

Milumel HA® est composé uniquement de peptides de faible poids moléculaire (protéines du lactosérum hydrolysées).

Les glucides sont représentés par 48% de lactose, 31% de maltodextrines et 14% d'amidon.

### **. Modilac HA®:**

Ce lait contient des protéines du lactosérum partiellement hydrolysées. Sa formule glucidique est constituée de 100% de lactose.

De part sa formule, ce lait peut être à l'origine de selles légèrement vertes et moins consistantes, mais sans inconvénient pour le nourrisson.

### **. Nidal HA® 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge :**

La composition de ces laits est identique à celle des laits Guigoz HA® 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge.

**. Novalac HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge :**

La fraction protéique de Novalac HA<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge est composée de protéines du lactosérum hydrolysées en peptides dont 94% ont un poids moléculaire inférieur à 5000 Daltons, permettant une réduction significative du potentiel antigénique, sans dégradation du goût. Ces laits contiennent de l'amidon.

**. Nutricia HA<sup>®</sup> :**

La composition de Nutricia HA<sup>®</sup> est identique à celle de Milumel HA<sup>®</sup>.

**. Bledilait HA<sup>®</sup> :**

Bledilait HA<sup>®</sup> est composé de 100% de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées (PM<5000 Daltons). Sa valeur énergétique a été augmentée de 12% en respectant un équilibre entre les différents nutriments, et la fraction glucidique est équilibrée à 55% de lactose et 45% de maltodextrines.

**. Picot HA<sup>®</sup> :**

Ce lait contient un hydrolysate de protéines du lactosérum.

### **. Enfamil HA®:**

Les protéines sont représentées par 100% de protéines du lactosérum et de caséine partiellement hydrolysées.

Les glucides sont constitués de 100% de lactose.

### **. Physiolac Topilac HA® :**

Ce lait contient 40% de caséine et 60% de protéines du lactosérum.

Il est riche en DHA et en EPA.

### c- Intérêt des laits HA

Seules les formules comportant les hydrolyses les plus poussées sont recommandées pour les enfants souffrant d'APLV. Récemment l'utilisation des laits HA se fait de plus en plus couramment pour traiter des enfants ayant des problèmes gastro-intestinaux et en prophylaxie de l'APLV lorsqu'il y a un terrain atopique dans la famille [68].

L'allaitement maternel exclusif reste la meilleure recommandation pour prévenir l'apparition de manifestations allergiques chez un nourrisson à risque [66]. Mais lorsque l'allaitement n'est pas envisagé ou qu'il n'est pas suffisant, des formules partiellement ou extensivement hydrolysées sont recommandées comme substitut pour les 4 ou 6 premiers mois de vie des enfants à risque d'allergies, pour réduire l'exposition précoce aux allergènes.

L'utilisation de ces 2 types d'hydrolysats a montré qu'ils permettaient de réduire les manifestations précoces d'allergies, principalement la dermatite atopique et les allergies alimentaires. Ceci n'est valable qu'à titre préventif, car en cas d'APLV avérée, les laits HA standard (à hydrolyse partielle) ne sont pas adaptés, et ne doivent pas être utilisés car leur allergénicité résiduelle serait trop élevée. Seuls les hydrolysats poussés sont adaptés au traitement de l'APLV (ces formules seront détaillées dans le chapitre sur le traitement de

l'APLV) [69].

Chez les nourrissons à risque, deux études prospectives et contrôlées ont montré qu'une alimentation à base d'un lait HA pendant 6 mois *versus* un lait maternisé ordinaire était capable de réduire la prévalence de l'allergie dans toutes ses formes de 75%. Cette réduction porte essentiellement sur les symptômes cutanés d'atopie et sur l'APLV.

De toutes les études réalisées, aucune n'a démontré la supériorité d'un type d'hydrolysats sur un autre en ce qui concerne la prévention de l'APLV. Ces laits HA assurent une croissance tout à fait semblable à celle des autres modes d'alimentation [53].

Les hydrolysats n'assurent pas une protection absolue de l'APLV, c'est pourquoi il n'est pas impossible de voir apparaître une allergie même lors de l'utilisation d'un lait HA ou d'un hydrolysats poussé. Dans ce cas, un lait à base d'acides aminés sera prescrit [65].

Les laits HA ne se trouvent qu'en officine, et leur délivrance est libre. Mais leur utilisation ne peut se faire sans avis médical, et c'est ici que le rôle de conseil du pharmacien prend toute sa valeur. Il se doit de bien connaître la composition globale et les indications des différents laits pour pouvoir choisir et conseiller le mieux adapté à chaque situation. Dans certains cas, lorsque le risque d'allergie est jugé très important, la prévention pourra débiter directement par un hydrolysats poussé.

#### d- Conclusion

En l'absence d'allaitement maternel, on peut proposer l'utilisation des laits HA, caractérisés par une hydrolyse partielle des protéines, qui ne laisse subsister que des protéines de poids moléculaire inférieur à 5000 Daltons, réduisant ainsi leur potentiel antigénique.

Ils sont tout à fait indiqués chez le nouveau-né issu d'une famille atopique. Il est recommandé pour conserver aux laits HA tous leurs avantages de ne pas introduire d'aliments à base de lait de vache et de retarder le plus possible (au minimum à 6 mois) l'introduction d'autres protéines potentiellement allergisantes (viande, oeuf, poisson...) dans l'alimentation de l'enfant [67, 70].

En cas d'apparition d'APLV avec un lait HA, une formule à base d'hydrolysats poussé sera conseillée.

La prévention de l'APLV par un lait HA pourra être complétée par l'adjonction de probiotiques, qui devraient constituer une nouvelle approche dans la prévention des manifestations atopiques par stimulation du système immunitaire.

### 3- Les probiotiques

De nombreux travaux ont montré l'influence bénéfique de certaines souches de bactéries lactiques sur la flore intestinale entraînant ainsi une amélioration de la santé de l'hôte [71]. Certaines bifidobactéries et lactobacilles colonisant le tube digestif semblent avoir un effet préventif sur l'atopie. L'utilisation des probiotiques a pour objectif une action sur la réaction allergique inflammatoire : ils normalisent la perméabilité intestinale excessive, améliorent les fonctions de barrière immunologique de l'intestin et diminuent la réponse intestinale inflammatoire. Ils sont également capables de modifier l'immunogénicité des antigènes alimentaires [38, 54, 72].

Les probiotiques peuvent être utilisés à tous les stades de la prévention primaire. Une étude a montré un effet bénéfique des probiotiques durant la période péri-natale, dans la prévention primaire de la dermatite atopique [12]. Ils peuvent être administrés chez la mère lors de la grossesse et de l'allaitement et chez le nourrisson, ajoutés à certaines formules lactées infantiles, et certains produits diététiques pour enfants [73].

Au-delà des préparations pour nourrissons, les préparations de suite et les laits de croissance, l'industrie agro-alimentaire s'oriente désormais vers une nouvelle approche visant, comme chez l'adulte, à mettre l'accent sur les effets bénéfiques que pourraient avoir ces préparations enrichies en probiotiques sur les fonctions physiologiques, la prévention des maladies et donc de plus en plus vers le concept d'aliments fonctionnels [71].

#### a- Définition

Le terme probiotique fut proposé par Fuller bien avant les premiers essais cliniques. Les probiotiques peuvent se définir comme les suppléments alimentaires contenant des bactéries vivantes qui peuvent être bénéfiques pour l'hôte en améliorant l'équilibre de sa flore

colique. Cette définition inclut les laits fermentés traditionnels, notamment les yaourts, associant en général deux souches de bactéries, lactobacilles et streptocoques [71]. Mais plus récemment, les probiotiques ont été définis comme des préparations de cellules microbiennes ou des composants de cellules microbiennes ayant un effet bénéfique sur la santé et le bien-être de l'hôte [74].

La définition du comité d'experts réunis par la FAO (Food and Agriculture Organization) et le WHO (World Health Organization) en 2001 est la suivante : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Elle impose que le terme probiotique s'applique uniquement à des micro-organismes vivants ayant un effet bénéfique démontré [75].

Les probiotiques utilisés se répartissent en deux groupes qui se différencient par des mécanismes d'action, des métabolismes et des sensibilités aux antibiotiques différents :

- les bactéries lactiques, constituant le plus grand groupe, elles incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*.

- les bactéries non lactiques, elles comprennent le genre bactérien *Bacillus*, et la levure *Saccharomyces*.

Les principaux organismes utilisés en alimentation infantile comme probiotiques appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Bien que des bactéries non vivantes puissent induire un effet physiologique bénéfique, elles ne sont pas considérées comme probiotiques [75].

Il est impossible de parler des probiotiques sans mentionner les prébiotiques. Un prébiotique est défini comme une substance non digestible qui induit un effet physiologique favorable à l'hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de populations bactériennes, considérées comme bénéfiques, déjà établies dans le côlon. Cette définition peut recouvrir plus ou moins celle des fibres diététiques, avec une exception pour la sélectivité pour certaines espèces bactériennes. Cette sélectivité a été montrée par exemple avec les bifidobactéries [16, 71, 75, 76].

Des substances comme l'oignon ou la chicorée sont des prébiotiques, mais il peut

également s'agir de composants du lait maternel ou de produits de fermentation de certaines souches de bactéries lactiques comme par exemple les oligosaccharides [71].

Lorsqu'un produit contient à la fois des probiotiques et des prébiotiques, on utilise le terme de synbiotique. Un effet synergique des deux composants n'est pas forcément requis, et chaque composant peut avoir des effets indépendants. Toutefois, il est possible que le prébiotique soit ajouté afin de favoriser la survie et l'activité du probiotique dans le tube digestif [75, 76].

#### b- Propriétés des probiotiques

Les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé sont très nombreux et appartiennent à des domaines très variés. Pour être efficace et proliférer au niveau de l'intestin grêle et du côlon, les probiotiques ingérés doivent survivre lors de leur passage dans le tube digestif. Les bactéries probiotiques lors de leur transit dans le système digestif vont devoir survivre, s'implanter dans l'intestin et le coloniser [74].

Les probiotiques peuvent modifier la composition et certaines activités métaboliques de la flore intestinale, ils peuvent également stimuler le développement du système immunitaire [5].

On leur attribue des propriétés dans les domaines suivants :

- prévention et traitement des diarrhées :

Plusieurs études cliniques ont démontré que l'administration de souches probiotiques de lactobacilles réduit la durée et améliore les symptômes cliniques de diarrhée aiguë chez les jeunes enfants [75].

Le *Lactobacillus casei* souche GG est également capable de réduire le nombre d'épisodes diarrhéiques chez les enfants recevant une antibiothérapie pour des infections respiratoires.

Les agents probiotiques diminueraient l'élimination du rotavirus en augmentant la réponse immunitaire par stimulation de la sécrétion d'IgA spécifiques au niveau de la muqueuse intestinale [71].

- prévention de diverses infections :

La consommation quotidienne de probiotiques chez des enfants a été étudiée et montre une diminution des infections respiratoires et une réduction des traitements antibiotiques [75]. Les probiotiques ont été testés comme une nouvelle stratégie pour l'éradication des infections de la muqueuse gastrique dues à *Helicobacter pylori*. Certaines bactéries lactiques pourraient inhiber sa prolifération, mais il n'existe aucune donnée publiée chez l'enfant.

- traitement et prévention des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Il a été suggéré que l'administration de certains probiotiques puisse apporter un bénéfice aux enfants atteints d'entérocolite nécrosante, pathologie fréquente chez les prématurés [75, 77].

- prévention et traitement des maladies atopiques :

Une réduction des symptômes d'eczéma atopique a été montrée après l'administration de certains probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* Bb-12) chez l'enfant à risque.

Quelques études épidémiologiques et expérimentales ont montré que la stimulation du système immunitaire par certains micro-organismes pourrait être efficace dans la prévention et le traitement de pathologies atopiques [75, 77].

- stimulation des fonctions immunitaires :

Il est très probable que certaines souches de bactéries lactiques, lorsqu'elles sont consommées en quantités suffisantes, soient capables de moduler les réponses immunes [77].

- diminution du taux de cholestérol :

Ici les mécanismes ne sont pas totalement connus [77].

- amélioration de la digestion du lactose :

Il est établi que certaines souches probiotiques augmentent la digestion du lactose dans l'intestin grêle chez l'adulte et chez le nourrisson intolérant au lactose, il n'est pas exclu que l'addition de certains probiotiques dans l'alimentation puisse être bénéfique [75].

Plusieurs mécanismes d'action ont été suggérés pour les probiotiques : production de

Substances antimicrobiennes, stimulation de la sécrétion de mucus, renforcement des fonctions de la barrière intestinale, stimulation de l'immunité spécifique et non spécifique... Cependant, l'importance de ces mécanismes reste inconnue [77].

### c- Probiotiques et allergie

Il est possible que les probiotiques puissent stimuler le système immunitaire des jeunes enfants et réduire l'exposition orale d'allergènes par des effets sur l'intestin [78].

*In utero*, le tube digestif de l'enfant est stérile. Il sera néanmoins rapidement colonisé par certaines bactéries provenant de la mère et de l'environnement, atteignant en quelques jours un taux aussi élevé que celui de l'adulte. Cette flore est cependant beaucoup moins diversifiée que celle de l'adulte, elle est composée seulement de quelques genres bactériens pendant les premiers jours, puis évolue fortement et rapidement jusqu'à la diversification alimentaire en fonction de l'environnement, de l'alimentation et d'une éventuelle antibiothérapie.

Les principales populations bactériennes de la flore du nouveau-né incluent des entérobactéries (dont *Escherichia coli*), des streptocoques, des bactéries du genre *Bacteroides*, et quelques fois des bifidobactéries et des lactobacilles. L'alimentation va jouer, à cette période de la vie, un rôle fondamental sur l'équilibre microbien [75, 79].

L'hypothèse « hygiéniste » suppose que la maladie atopique se développe du fait d'un manque d'exposition aux microbes dans la première enfance. Le développement initial de la composition de la flore intestinale est considéré comme une clé déterminante de la réponse immunitaire et des fonctions barrières de la muqueuse intestinale [78].

La flore intestinale a une composition différente chez des enfants atopiques et des enfants sains. Chez les enfants ayant développé des manifestations d'allergie alimentaire, il existe au niveau du côlon un déséquilibre entre les bactéries bénéfiques et celles potentiellement nuisibles. La proportion de clostridies et de *Bacteroides* est plus élevée et celle des bifidobactéries tend à être plus basse, ceci conduit à une diminution significative du rapport bifidobactéries/clostridies chez les enfants atopiques en comparaison aux non atopiques. Une telle flore pourrait être à l'origine de l'initiation ou de la perturbation d'une

inflammation allergique.

Il a aussi été observé que la concentration sérique d'IgE était corrélée au nombre d'*E. Coli* et de *Bacteroides* chez des enfants atopiques, intolérants à une préparation aux protéines lactées hydrolysées, et que la supplémentation de l'aliment avec *Bifidobacterium lactis* Bb-12 diminuait le nombre d'*E. Coli* et ralentissait le développement des *Bacteroides* lors de la diversification alimentaire [75].

Par le déclenchement d'une réaction inflammatoire ou la formation de toxines, certaines bactéries vont empêcher la muqueuse intestinale de jouer son rôle de barrière du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Le transport des antigènes à travers la barrière épithéliale de l'intestin est augmenté, favorisant alors l'exposition aux allergènes potentiels. Certaines souches d'*Escherichia coli*, de *Bacteroides* et de clostridies possèdent de telles propriétés [80], alors qu'un traitement par le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG chez des nourrissons atopiques a été suivi d'une diminution de la perméabilité intestinale [75].

La présence de bactéries de la flore résidente du tube digestif a une influence considérable sur le développement et la modification des fonctions du système immunitaire intestinal. Chez l'enfant, le taux de plasmocytes à IgA intestinaux atteint celui de l'adulte qu'entre la première et la deuxième année, lorsque sa flore intestinale est stabilisée. Celle-ci joue donc un rôle crucial dans la mise en place du système de défense chez l'enfant [79].

Les bactéries probiotiques peuvent favoriser les mécanismes de défense endogènes de leurs hôtes. Il a été montré qu'elles sont capables de renforcer les réponses immunitaires humorales, et de ce fait permettre le développement de la barrière immunologique intestinale [81].

Une grande majorité de probiotiques a été sélectionnée pour leur capacité d'adhésion au mucus intestinal, dont celui des nourrissons, l'hypothèse étant que cette propriété est nécessaire à la compétition avec les micro-organismes pathogènes, ainsi qu'à l'interaction avec les cellules épithéliales et/ou immunocompétentes de l'intestin [75].

Les probiotiques vont avoir une action à la fois sur la réponse immunitaire spécifique et non spécifique. L'introduction de lactobacilles peut augmenter la réponse non spécifique de l'hôte en favorisant l'activité de phagocytose par activation de la production de macrophages. Il est intéressant de noter que l'activité de phagocytose peut être modulée différemment suivant que le sujet présente une allergie ou non. Chez les personnes saines on observe un

effet immuno-stimulateur, alors que chez une personne allergique on note une diminution de la réponse inflammatoire [81].

En ce qui concerne la réponse immunitaire spécifique, les probiotiques sont capables de stimuler la sécrétion d'IgA. L'APLV est associée à une insuffisance de réponses IgA locales. Une expérience a été réalisée sur des rats nouveau-nés sensibilisés au lait de vache, chez qui des lactobacilles ont été administrées par voie orale. On a pu observer une augmentation du nombre des cellules sécrétant des anticorps dirigés contre la  $\beta$ -lactoglobuline [75, 81].

Chez des enfants atopiques ayant une APLV avérée, une amélioration significative des symptômes de dermatite atopique a été observée à la suite d'une supplémentation du régime alimentaire en probiotiques [81].

L'efficacité des probiotiques dans la prévention des pathologies allergiques a été démontrée, notamment lors d'une étude qui testait l'efficacité d'une colonisation par une souche particulière de probiotiques à la naissance. Ces sujets ont présenté une incidence significativement plus faible d'allergies par rapport au groupe témoin, aussi bien après 10 et 20 ans [77].

Une autre étude en double aveugle contre placebo a également démontré la capacité des probiotiques pour réduire le risque de maladie atopique : les probiotiques administrés en pré- et post-natal sur 6 mois, chez les patients à risque, réduisent la prévalence de l'eczéma atopique de moitié par rapport à ceux sous placebo [83].

Les probiotiques ont un rôle important dans la prévention primaire de l'APLV lorsqu'ils sont ajoutés à l'alimentation du nourrisson, mais ils peuvent également apporter une protection s'ils sont administrés chez la mère pendant la grossesse et lors de l'allaitement.

Le lait maternel constitue un important apport en TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) exogène, considéré comme un facteur de l'immunorégulation favorisant la production d'IgA et l'induction de la tolérance orale. Les probiotiques sont responsables d'une augmentation du taux de TGF- $\beta$ . Ceci suggère que les probiotiques exercent leur effet sur des mécanismes immunologiques impliqués précocement dans le développement de l'atopie et des maladies allergiques.

De toutes les mesures préventives, l'allaitement maternel possède le plus de bénéfices potentiels [84]. La flore intestinale des enfants nourris au sein est essentiellement dominée par

des bifidobactéries alors que celle des enfants nourris avec une formule lactée infantile montre une flore plus complexe avec un grand nombre de *Bacteroides* et d'*E. Coli* [80].

Une étude a évalué le potentiel prophylactique des probiotiques. Un total de 159 mères qui avaient au moins un parent au premier degré présentant une pathologie atopique (dermatite atopique, asthme, rhinite...), ont reçu une supplémentation contenant soit *Lactobacillus* GG soit un placebo, pendant 2 à 4 semaines avant l'accouchement. Le traitement a été poursuivi lors de l'allaitement et a aussi été administré aux nouveau-nés du jour de la naissance jusqu'à 6 mois. A l'âge de 2 ans, 23% des enfants ont développé une dermatite atopique dans le groupe traité par les probiotiques contre 46% dans le groupe placebo. Cette observation indique que *Lactobacillus* GG possède des effets favorables dans la prévention du développement précoce des maladies atopiques chez les enfants à risque. Toutefois, chez les enfants allergiques ni le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis : score permettant d'évaluer la sévérité de l'eczéma), ni la concentration sérique d'IgE totales n'étaient modifiés par la supplémentation. Il en était de même pour les IgE spécifiques et les tests cutanés.

Ces résultats ont été confirmés par les mêmes auteurs qui ont récemment montré que l'administration de *L. GG* à des mères pendant la gestation puis la lactation réduisait très significativement le risque d'eczéma atopique chez l'enfant pendant les deux premières années et augmentait la teneur du lait en TGF- $\beta$  [38, 75, 82].

L'administration de probiotiques chez la mère durant la grossesse et l'allaitement paraît être une façon saine et efficace de promouvoir le potentiel immunoprotecteur du lait maternel, et de prévenir certaines pathologies atopiques [84].

Les probiotiques ne sont pas uniquement efficaces dans la prévention primaire des allergies, mais ils sont aussi utiles dans leur traitement.

De nombreuses études ont montré que l'administration de lactobacilles était associée à des effets bénéfiques dans la prise en charge de la dermatite atopique et l'APLV [80]. La prise orale de *Lactobacillus rhamnosus* GG pendant un mois chez des nourrissons de 2 à 16 mois déjà allergiques au lait de vache a amélioré les symptômes cliniques et diminué l'inflammation intestinale [75].

Ils ont de nouveau prouvé leur effet bénéfique chez de très jeunes enfants ayant une hypersensibilité au lait de vache lors d'un traitement de 2 mois avec *L. rhamnosus* GG et

*Bifidobacterium lactis* complété par une exclusion du lait de vache. On a observé une diminution de la sévérité des symptômes de dermatite atopique [82].

Peu d'études ont été réalisées chez l'enfant avec les prébiotiques. Chez l'adulte, l'administration prolongée de trans-oligosaccharides (TOS) augmente le taux de bifidobactéries coliques [71].

Les résultats de quelques études réalisées sur plus de 400 enfants nés à terme et prématurés a clairement démontré que les prébiotiques stimulent la croissance des bifidobactéries et des lactobacilles et réduisent celle des bactéries pathogènes [85].

Les effets éventuels des prébiotiques sur le système immunitaire du jeune enfant sont mal connus, mais des résultats préliminaires d'études suggèrent que certains prébiotiques (fructanes) pourraient influencer le système immunitaire des enfants en bas âge [75].

Rappelons également que des oligosaccharides représentant un constituant majeur du lait maternel ont été identifiés en tant que facteur bifidogène.

#### d- Utilisations des probiotiques

Récemment on a vu apparaître sur le marché français des préparations lactées infantiles additionnées de probiotiques. Mais toutes ces préparations sont à base de lait de vache classique, c'est à dire contenant des protéines de lait natives, non hydrolysées. Parmi ces laits on peut citer : Gallia calisma<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge, Gallia lactofidus<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge, Guigoz evolia<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge, Nidal bifidus<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge et Nidal confort bifidus<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge.

Ces laits, même s'ils contiennent des probiotiques ne sont pas à conseiller en prévention de l'APLV. Bien qu'il existe de grands espoirs concernant les effets bénéfiques des probiotiques en prévention de l'APLV, l'hydrolyse des protéines du lait de vache reste une mesure de prévention prioritaire.

L'idéal serait un lait contenant à la fois ces deux propriétés, mais actuellement il n'existe aucun lait HA contenant des probiotiques sur le marché français.

Cependant certains de ces laits sont déjà commercialisés à l'étranger. On trouve notamment en Suisse des produits du groupe Nestlé<sup>®</sup> [86] :

**- NESTLÉ BEBA<sup>®</sup> 1 et 2 H.A. avec PROTECT PLUS :**

Ces laits sont composés d'un hydrolysate enzymatique de protéines du lactosérum, leur formule glucidique est un mélange de lactose, maltodextrines et d'amidon.

Ils contiennent également une culture de bactéries lactiques : *Bifidobacterium lactis*.

**- NESTLÉ BEBA<sup>®</sup> Start H.A. avec PROTECT PLUS :**

Ce lait ne diffère des deux premiers que par sa composition en glucides, qui est représentée uniquement par du lactose.

**- NESTLÉ BEBA<sup>®</sup> Special Bifidus B<sub>L</sub> :**

Ce lait est aussi composé de protéines du lactosérum hydrolysées. Ces glucides sont représentés par 15% de lactose, 41% de maltodextrines, 27% d'amidon et 16% de saccharose. Les probiotiques qu'il contient sont une culture de bactéries lactiques : *Bifidobacterium lactis* et *Streptococcus thermophilus*. Il contient un arôme naturel de banane.

Le groupe Mead Johnson<sup>®</sup> a mis sur le marché dans différents pays du nord de

l'Europe (Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Norvège, Danemark...) une autre formule de lait infantile hypoallergénique incluant des probiotiques dans sa composition [87] :

**- Nutramigen<sup>®</sup> 1 et 2 LGG :**

Ces laits contiennent un hydrolysate de caséine, et ils sont enrichis en culture de *Lactobacillus rhamnosus* GG à 0,02 %. Ces laits peuvent être aussi utilisés dans la prise en charge de l'APLV, car ils contiennent une hydrolyse poussée des protéines.

La présence de ces laits sur le marché étranger permet d'espérer leur commercialisation en France dans un avenir proche, offrant ainsi une nouvelle perspective dans la prévention de l'APLV.

Il est possible de compléter l'alimentation de l'enfant avec des probiotiques grâce au complément alimentaire Ditopy<sup>®</sup>. Il se présente sous la forme de sachets contenant un gramme de poudre. Sa composition est la suivante : *Lactobacillus rhamnosus* 4,75 milliards CFU, *Lactobacillus acidophilus* 0,75 milliards CFU, maltodextrines, excipients qsp.

Il est principalement indiqué en cas de peau atopique, chez les adultes, les enfants et les nourrissons. On conseillera un sachet dilué dans l'eau une demi-heure avant un repas. Il doit se conserver au réfrigérateur, et la durée du traitement est d'environ 3 à 6 mois.

L'indication de Ditopy est limitée à la prise en charge de la dermatite atopique. Bien que les probiotiques contenus dans Ditopy montrent une nette influence sur la dysrégulation du système immunitaire de l'atopique, son utilisation ne peut à ce jour être étendue à d'autres indications.

e- Conclusion

La période post-natale est très fragile car le nourrisson doit, le plus vite possible, mettre en place des réponses immunes lui permettant de ne pas développer d'allergies et d'hypersensibilités alimentaires. De plus la flore intestinale est une barrière efficace contre le développement de bactéries pathogènes et est indispensable à l'établissement de la tolérance orale aux antigènes alimentaires. Elle joue donc un rôle crucial sur le développement des réponses immunes protectrices.

Les probiotiques sont des éléments permettant d'agir sur la flore et/ou sur le développement des fonctions du système immunitaire intestinal. Ils ont montré leur efficacité dans la prévention des allergies alimentaires en général et également en particulier dans l'APLV. Ils s'avèrent tout aussi efficaces dans son traitement puisque l'administration d'une formule lactée extensivement hydrolysée supplémentée par une bactérie probiotique améliore nettement les symptômes d'APLV, notamment la dermatite atopique.

Ces concepts de pro- et prébiotiques sont utilisés par les industriels pour l'amélioration des formules infantiles afin de permettre la présence de bifides dans l'intestin et de se rapprocher ainsi des vertus du lait de femme [79, 88].

Malheureusement il n'existe pas encore en France de laits HA supplémentés en probiotiques. Ces laits devraient faire leur apparition prochainement sur le marché français, car ils constituent une formule de choix dans la prévention de l'APLV.

#### 4- La diversification alimentaire

La diversification de l'alimentation se définit par l'introduction d'aliments autres que le lait dans le régime des nourrissons. Sur le plan immunologique, elle entraîne l'ingestion de nouvelles et nombreuses protéines qui sont autant d'antigènes potentiels [89].

Pour maintenir l'efficacité des mesures préventives décrites dans ce chapitre, il est nécessaire de poursuivre la prévention lors de la période de diversification alimentaire.

Jusqu'à ces dix dernières années, la diversification alimentaire a été effectuée de plus en plus tôt chez les nourrissons les exposant précocement à une plus grande variété d'allergènes. Ceci contribuerait à expliquer la probable augmentation de la prévalence des allergies alimentaires [5].

L'introduction des aliments non lactés dans le régime des nourrissons de moins de 4 mois n'a pas de justification nutritionnelle et expose à des risques d'allergie, ces risques étant encore plus importants chez les enfants ayant un terrain familial atopique [53, 89].

En effet, des études d'observation ont soutenu le fait que l'introduction d'aliments solides avant l'âge de 4 mois pouvait augmenter le risque de dermatite atopique chez les enfants génétiquement prédisposés [62]. Une autre étude réalisée en 1990 chez plus de 1000 nourrissons sans facteur de risque particulier d'allergie autre que la diversification précoce (l'introduction de plus de 4 aliments avant l'âge de 4 mois), a montré que cette diversification précoce multipliait par 3 le risque d'apparition d'un eczéma [5].

La majorité des auteurs s'accordent sur l'importance de l'allaitement exclusif dans la prévention des allergies, c'est à dire sans diversification alimentaire pendant cette période [5]. Une étude a montré que l'allaitement au sein exclusif et l'introduction différée des aliments solides, diminuent et/ou retardent l'apparition des symptômes d'allergie chez les nourrissons à risque atopique [53].

La diversification alimentaire devra être mise en place de façon différente en fonction du risque d'allergie encouru. Elle suit désormais les recommandations de l'OMS. Chez tous les enfants n'ayant aucun risque d'atopie, on n'introduira pas d'aliments (autres que le lait) avant 4 à 6 mois révolus ; chez les enfants « à risque » (ayant un ou deux parents et/ou une soeur ou un frère allergique), la diversification alimentaire ne se fera pas avant 6 mois révolus [5, 56].

La diversification alimentaire retardée après l'âge de 6 mois fait désormais partie des recommandations habituelles de la prévention primaire de l'allergie. Certains aliments contenant des allergènes suivront des modalités d'introduction particulière chez les enfants à risque. L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) suggère une introduction plus tardive pour certains aliments : protéines du lait de vache à 12 mois, oeuf à 24 mois, et arachide, noix et poisson à 3 ans [38, 56].

Le pharmacien pourra intervenir à ce niveau en donnant des précisions et des conseils aux familles en ce qui concerne les modalités de la diversification alimentaire :

- il ne faut proposer qu'un aliment à la fois. Un intervalle de quelques jours entre chacun des aliments devra être respecté pour à la fois détecter une éventuelle intolérance au nouvel aliment introduit et aussi, permettre à la flore colique de se modifier lentement.

- elle sera limitée à quelques aliments bien tolérés : légumes, fruits et céréales sans gluten. Ce sont les légumes qui seront introduits en premier, mais il faudra éviter les légumes riches en histamine (tomates, épinards, choux...) et les légumes secs. Les fruits pourront être introduits une quinzaine de jours plus tard, les fruits exotiques (kiwi, mangue, fruits de la passion...) et les bananes seront proposés plus tardivement, et les fruits secs sont à éviter.

- elle sera achevée une trentaine de jours plus tard par l'introduction des aliments riches en protéines comme la viande. Les viandes doivent être cuites et maigres : volaille, lapin, jambon. Il peut y avoir des allergènes communs entre le lait et la viande de boeuf, aussi les viandes d'origine bovine seront à éviter. Il faudra également éviter la charcuterie.

L'introduction de l'oeuf et du poisson sera repoussée au delà de l'âge de 1 an et plus en cas de tableau sévère ou d'allergies associées pour ces aliments.

La plupart des études associent la diversification alimentaire à d'autres mesures préventives, il est donc difficile de savoir si cette mesure appliquée seule aurait un effet protecteur. Il est en tout cas recommandé d'associer lorsque cela est possible le plus grand nombre de mesures préventives pour observer de meilleurs résultats [62].

## C- Conclusion

La prévention primaire de l'APLV repose sur de nombreuses mesures intervenant à différents niveaux, à la fois pendant la grossesse, lors de l'allaitement et sur le régime alimentaire du nourrisson.

La première étape de la prévention primaire consiste à sélectionner les enfants à risque, car elle sera réalisée en fonction de ce risque. Tout enfant ayant au moins un parent du premier degré (père, mère, frère, soeur) allergique est considéré comme à risque allergique. Le pharmacien peut être amené à évaluer ce risque s'il se retrouve premier interlocuteur de la famille. Il peut alors orienter vers un médecin en fonction de la gravité du risque et suggérer quelques conseils de prévention. Il doit bien connaître les mesures de prévention primaire, et il doit pouvoir les conseiller et les adapter à chaque cas rencontré [56].

Les contacts allergéniques précoces, notamment en période post-natale, sont déterminants dans le développement des allergies. Pendant la grossesse, en dehors de l'arrêt du tabac, un régime excluant tout aliment contenant des protéines du lait de vache peut être entrepris chez la mère. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore beaucoup d'études montrant

l'intérêt de ce régime. Il sera mis en place en fonction du risque allergique, généralement dans les cas graves, les bénéfices et les risques devront être étudiés précisément. C'est pourquoi il ne devra pas être entrepris sans l'aide d'un nutritionniste avisé, qui permettra un suivi régulier afin d'éviter toute carence nutritionnelle [38].

L'allaitement maternel demeure l'aliment idéal et le plus approprié aux besoins du nourrisson. Malgré certaines controverses, il est recommandé dans la prévention des allergies.

Le régime d'exclusion des protéines du lait de vache peut se poursuivre ou être mis en place pendant l'allaitement. Le suivi nutritionnel devra être aussi rigoureux car la mère ne doit pas être carencée. L'idéal reste l'allaitement exclusif, mais en cas d'allaitement mixte, les compléments lactés seront composés de lait hypoallergénique ou au mieux d'hydrolysat poussé de protéines en cas de risque important d'allergie ou encore en cas de réaction allergique au lait HA. En cas d'impossibilité d'allaitement, le régime du nouveau-né sera composé de ces mêmes laits [5, 38].

L'intérêt et les différences existant entre ces laits pourront être expliqués par le pharmacien, il pourra ainsi aider les parents dans le choix d'un lait particulier. Il pourra également renseigner sur l'intérêt préventif de l'adjonction de probiotiques à l'alimentation de leur enfant. Les probiotiques ont de multiples effets bénéfiques expliqués par leur capacité à restaurer une flore intestinale normale et par leur effet stimulant sur le système immunitaire intestinal du nouveau-né [88].

L'alimentation lactée exclusive est préconisée jusqu'à l'âge de six mois avec une diversification alimentaire retardée. L'introduction retardée d'aliments solides prévient la survenue de dermatite atopique et d'autres manifestations atopiques, surtout si elle est associée à l'allaitement maternel. La diversification devra être effectuée à 6 mois révolus, et il faudra respecter les délais d'introduction des aliments considérés comme allergisants [38].

La prévention primaire regroupe un ensemble de mesures nutritionnelles qui peuvent être appliquées chez la mère et/ou chez l'enfant. Ces mesures devront être adaptées à chaque cas grâce aux conseils des différents acteurs de santé. C'est l'association de ces mesures diététiques qui paraît donner de meilleurs résultats chez les nouveau-nés à haut risque allergique [53].

### III- PREVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire s'applique lorsque l'allergie est réellement déclarée, elle représente les différents éléments qui seront mis en oeuvre pour le traitement et la prise en charge de l'allergie.

Une fois le diagnostic d'APLV confirmé après les premiers symptômes, la mise en place du traitement doit être immédiat. Le traitement d'une allergie alimentaire est fondé sur l'éviction de l'aliment identifié par des tests standardisés [90]. Cette éviction doit être stricte, c'est pourquoi il est nécessaire qu'un suivi soit réalisé, et que des conseils soient apportés à la famille par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, nutritionnistes...).

L'APLV exige une suppression immédiate et complète du lait de vache sous toutes ses formes, et par conséquent son remplacement. Avant la diversification alimentaire, l'aliment de substitution idéal sera encore le lait maternel (dans la mesure où l'allergie se sera manifestée très tôt, dès les premiers biberons), et pour plus de précaution il pourra être conseillé à la mère un régime d'exclusion du lait de vache. L'allaitement sera alors relayé par des laits hypoallergéniques à hydrolyse poussée des protéines. Ce sont ces laits qui seront utilisés comme régime de substitution lorsque l'enfant n'est pas allaité.

Parmi les produits de substitution il existe d'autres laits ne contenant pas de protéines du lait de vache, notamment les « laits » dits végétaux comme le « lait » de soja ou encore des laits issus d'autres animaux comme le lait de chèvre par exemple. Ces laits font l'objet d'une utilisation quelque peu marginale, ils sont souvent inadaptés, et doivent être donnés avec beaucoup de précautions, étant fréquemment responsables d'allergies croisées.

Nous verrons que malgré la mise en place d'un régime substitutif, il peut subsister des réactions chez certains enfants qui présentent alors une allergie aux hydrolysats, dans ce cas le régime devra être modifié et un lait différent sera utilisé, à base d'acides aminés.

Après 6 mois, la mise en place de la diversification alimentaire se fera avec beaucoup de prudence afin d'éviter toute ingestion d'un aliment contenant les allergènes à éviter. Il faudra faire preuve d'hypervigilance, savoir décrypter les étiquettes des produits donc connaître les termes utilisés pour indiquer la présence de protéines de lait dans la préparation

D'aliments industriels. Il faudra alors préciser les aliments sans risque et proposer des remplacements d'aliments, afin de maintenir un régime équilibré [8].

La prise en charge d'un patient allergique repose également sur le traitement des symptômes aigus survenant après l'ingestion accidentelle d'un aliment interdit. Nous verrons les traitements d'urgence qui peuvent être mis en place en fonction de la sévérité de la réaction [90].

Le traitement de l'APLV même s'il impose quelques contraintes et beaucoup de vigilance de la part des parents, se révèle efficace et est souvent de courte durée. En effet l'APLV est généralement transitoire, et une réintroduction du lait peut être proposée vers l'âge de 1 an en milieu hospitalier. Le pharmacien d'officine pourra être amené à informer les familles quant au devenir et à l'évolution de cette allergie. Il pourra rassurer mais aussi conseiller de maintenir une surveillance car un enfant guérit d'une allergie reste un enfant sensible et éventuellement à risque de développer d'autres allergies.

## A- Régime d'éviction

Le régime d'éviction constitue l'élément primordial du traitement de l'APLV. Il peut être divisé en deux temps : avant 6 mois où les produits de substitution sont représentés uniquement par des laits adaptés, et après 6 mois où en plus du lait adapté on verra apparaître les divers produits issus de la diversification alimentaire. Cette période doit s'accompagner d'une grande vigilance pour éviter l'ingestion accidentelle d'un allergène, et ainsi éviter au maximum l'apparition des symptômes de l'allergie.

### 1- Avant 6 mois

L'alimentation n'ayant pas encore été diversifiée, l'aliment idéal pour le nourrisson reste le lait maternel. Il est donc conseillé de poursuivre l'allaitement le plus longtemps possible et de façon exclusive, lorsque l'APLV se déclare très tôt et est diagnostiquée rapidement. Il pourra également être accompagné d'un régime d'exclusion chez la mère.

Il est certain que l'allaitement sera conseillé dans la mesure où il est possible. L'APLV étant souvent de diagnostic tardif, il ne sera bien sûr pas envisageable après un régime de plusieurs mois avec une préparation lactée infantile.

L'intérêt de l'allaitement ayant déjà été développé dans le chapitre sur la prévention primaire, nous nous intéresserons ici uniquement aux différents laits pouvant être utilisés dans le régime de substitution.

#### a- Les laits hypoallergéniques

Les laits hypoallergéniques indiqués dans le traitement de l'APLV sont ceux qui contiennent une hydrolyse poussée des protéines du lait de vache.

Il a été recommandé de n'utiliser que les produits ayant fait la preuve de leur tolérance chez au moins 90% des enfants allergiques au lait, avec un intervalle de confiance de 95%. Seuls les hydrolysats poussés de caséine satisfaisaient jusqu'à récemment à cette exigence [65].

Leur mode d'obtention est quasiment le même que pour les laits HA à hydrolyse partielle. La réduction du pouvoir antigénique des protéines du lait de vache repose aussi sur des procédés thermiques et d'hydrolyse enzymatique. Mais ici on réalise en plus une ultrafiltration qui complète dans la plupart des cas ces procédés de réduction allergénique dans le but d'éliminer les gros peptides résiduels [64].

La fraction protéique peut être constituée d'un hydrolysate de caséine ou de protéines du lactosérum, et se compose d'acides aminés libres et de petits peptides de poids moléculaire inférieur à 3500, voire à 1500 Daltons, garantissant une réelle hypoallergénicité [91].

Le tableau VIII ci-dessous présente les différentes préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines du lait de vache disponibles en France.

Le lait *Pregestimil*<sup>®</sup> du laboratoire Mead Johnson, à base d'hydrolysate de caséine a été retiré du marché en décembre 2004 suite à la survenue d'infections sévères à *Enterobacter sakazakii* chez des nouveau-nés prématurés hospitalisés ayant consommé ce produit. Ce lait est de nouveau commercialisé et sans risque.

| <b>Produits (laboratoire)</b>   | <b>Nature des protéines</b> | <b>Taille maximale des peptides résiduels (Daltons)</b> |
|---|-----------------------------|---|
| <i>Alfaré</i> <sup>®</sup> (Nestlé)   | Protéines du lactosérum     | 6000  |
| <i>Pepti-Junior</i> <sup>®</sup> (Nutricia)   | Protéines du lactosérum     | 6000  |
| <i>Galliagène Progress</i> <sup>®</sup> (Gallia)                                      | Caséines                    | 1500  |
| <i>Nutramigen</i> <sup>®</sup> 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> âge (Mead Johnson) | Caséines                    | 1500  |
| <i>Pregestimil</i> <sup>®</sup> (Mead Johnson)  | Caséines                    | 1500  |
| <i>Allernova</i> <sup>®</sup> (Novalac)   | Caséines                    | 1500  |
| <i>Pregomine</i> <sup>®</sup> (Milupa)  | Collagène de porc et soja   | ?   |

**Tableau VIII : Préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines du lait de vache disponibles en France [64].**

| Analyse moyenne pour<br>100g de poudre          | Alfaré®     | Pepti-Junior® | Galliagène Progress® | Nutramigen®         |                      | Pregomine® | Allernova® | Pregestimil® | Néocate® |      |
|---|-------------|---------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------|------------|--------------|----------|------|
|   |             |               |                      | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge |            |            |              |          |      |
| <b>Valeur énergétique</b>                       | <b>Kj</b>   | 2053          | 2190                 | 1970                | 2100                 | 2050       | 2085       | 2150         | 2090     | 1768 |
|   | <b>kcal</b> | 409           | 523                  | 469                 | 500                  | 490        | 498        | 514          | 500      | 421  |
| <b>Osmolarité (mOsm/l)</b>                      | 175         | 180           | 248                  | 260                 | 290                  | 190        | ?          | 300          | 375      |      |
| <b>Protéines (g)</b>                            | 16,5        | 13,9          | 12,7                 | 14                  | 15,8                 | 13,5       | 12         | 14           | 13       |      |
| <b>Taurine (mg)</b>                             | 39          | 35            | 34                   | 30                  | ?                    | 40         | 35         | 30           | ?        |      |
| <b>Carnitine (mg)</b>                           | 7,8         | 12            | 7,2                  | 10                  | ?                    | 7          | 12         | 10           | ?        |      |
| <b>Glucides (g)</b>                             | 52          | 53,5          | 64                   | 55                  | 53                   | 57,1       | 55,7       | 51           | 49,3     |      |
| <b>Lactose (g)</b>                              | -           | <1            | -                    | -                   | -                    | -          | -          | -            | -        |      |
| <b>Maltodextrines (g)</b>                       | 44,8        | 42,3          | 56,8                 | -                   | -                    | 44         | 54,6       | ?            | ?        |      |
| <b>Amidon (g)</b>                               | 6           | -             | 7,2                  | ?                   | ?                    | 9,4        | -          | ?            | -        |      |
| <b>Lipides (g)</b>                              | 24          | 28,2          | 18                   | 25                  | 24                   | 24         | 27         | 28           | 19,1     |      |
| <b>Acide linoléique (g)</b>                     | 2,93        | 5,8           | 3                    | 4,5                 | 4,2                  | 2,7        | 3,4        | 5,2          | 2,85     |      |
| <b>Acide <math>\alpha</math>-linoléique (g)</b> | 0,312       | 0,8           | 0,395                | 0,4                 | 0,37                 | 0,5        | 0,485      | 0,4          | ?        |      |
| <b>Humidité (g)</b>                             | 3           | ?             | ?                    | 3                   | 3                    | ?          | ?          | 3,5          | ?        |      |
| <b>Minéraux (g)</b>                             | 2,8         |               | 2,7                  | 3                   | 3                    |            |            | 3,5          |          |      |
| <b>Sodium (mg)</b>                              | 265         | 155           | 280                  | 240                 | 250                  | 222        | 225        | 220          | 157      |      |
| <b>Calcium (mg)</b>                             | 400         | 421           | 420                  | 470                 | 620                  | 420        | 515        | 580          | 522      |      |
| <b>Phosphore (mg)</b>                           | 235         | 210           | 280                  | 390                 | 380                  | 250        | 330        | 380          | 392      |      |
| <b>Fer (mg)</b>                                 | 5,9         | 7             | 5,4                  | 9                   | 8,9                  | 6,8        | 5,2        | 9            | 7,8      |      |
| <b>Magnésium (mg)</b>                           | 60          | 60            | 54                   | 50                  | 49                   | 40         | 46         | 55           | 52       |      |
| <b>Zinc (mg)</b>                                | 3,7         | 3,3           | 3,2                  | 3,5                 | 3,5                  | 4,3        | 4,6        | 5            | 7        |      |

**Tableau IX : Composition des différents hydrolysats [67].**

| Analyse moyenne pour 100g de poudre       | Alfaré® | Pepti-Junior® | Galliagène Progress® | Nutramigen®         |                      | Pregomine® | Allernova® | Pregestimil® | Néocate® |
|---|---------|---------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------|------------|--------------|----------|
|   |         |               |                      | 1 <sup>er</sup> âge | 2 <sup>ème</sup> âge |            |            |              |          |
| Iode (µg)                                 | 73,5    | 78            | 24                   | 105                 | 104                  | 58         | 54         | 105          | 65       |
| Sélénium (µg)                             | 7,5     | 10            | 6                    | 11                  | 10,8                 | 7,8        | 7          | 11           | 15,7     |
| Cuivre (mg)                               | 0,29    | 0,3           | 0,27                 | 0,38                | 0,37                 | 0,36       | 0,375      | 0,38         | 0,52     |
| Potassium (mg)                            | 600     | 513           | 520                  | 610                 | 600                  | 519        | 600        | 550          | 653      |
| Chlore (mg)                               | 500     | 327           | 350                  | 480                 | 470                  | 275        | 335        | 430          | 325      |
| Manganèse (mg)                            | 0,024   | 0,33          | 0,26                 | 0,3                 | 0,3                  | 0,5        | 0,265      | 0,3          | 0,38     |
| Chrome (µg)                               | -       | -             | 54                   | 11                  | 10,8                 | 20         | 25         | 11           | 15       |
| Molybdène (µg)                            | -       | -             | <46                  | 28                  | 28                   | 25         | 10         | 28           | 20       |
| Fluor (mg)                                | -       | -             | <0,9                 | -                   | -                    | 0,15       | 80         | -            | -        |
| <b>Vitamines:</b>                         |         |               |                      |                     |                      |            |            |              |          |
| A (UI/µg)                                 | /515    | /600          | 1900/570             | /450                | /440                 | /400       | /495       | /570         | 1721/517 |
| D <sub>3</sub> (UI/µg)                    | 294/7,4 | /10           | 209/7,2              | /7,5                | /7,5                 | /7         | /9,3       | /9,3         | 366/9,2  |
| E (mg)                                    | 3,9     | 9,5           | 10                   | 6,6                 | 6,6                  | 5,8        | 10         | 13,4         | 3,2      |
| K <sub>1</sub> (µg)                       | 39      | 40            | 70                   | 65                  | 64                   | 23         | 38         | 60           | 37       |
| C (mg)                                    | 49      | 60            | 50                   | 60                  | 59                   | 45         | 65         | 60           | 39       |
| B <sub>1</sub> (thiamine) (mg)            | 0,34    | 0,29          | 0,5                  | 0,4                 | 0,39                 | 0,3        | 0,335      | 0,4          | 0,39     |
| B <sub>2</sub> (riboflavine) (mg)         | 0,74    | 0,8           | 0,8                  | 0,45                | 0,44                 | 0,4        | 0,7        | 0,45         | 0,58     |
| B <sub>5</sub> (acide pantothénique) (mg) | 2,2     | 2             | 2,5                  | 2,5                 | 2,5                  | 2,5        | 1,73       | 2,5          | 2,61     |
| B <sub>6</sub> (pyridoxine) (mg)          | 0,37    | 0,3           | 0,3                  | 0,3                 | 0,3                  | 0,4        | 0,3        | 0,3          | 0,52     |
| B <sub>9</sub> (acide folique) (mg)       | 0,044   | 0,08          | 0,07                 | 0,08                | 0,079                | 0,05       | 0,08       | 0,08         | 0,043    |
| B <sub>12</sub> (cynaocobalamine) (µg)    | 1,5     | 1,5           | 1,3                  | 1,5                 | 1,48                 | 0,9        | 0,8        | 1,5          | 0,7      |
| PP (Niacine) (mg)                         | 4,9     | 6,9           | 6,2                  | 5                   | 4,9                  | 9,4        | 7,4        | 5            | 6,5      |
| H (Biotine) (µg)                          | 1,1     | 12            | 36                   | 15                  | 14,8                 | 22         | 8,5        | 15           | 13       |
| Choline (mg)                              | 49      | 50            | 60                   | 95                  | 94                   | 90         | 60         | 71           | 55       |
| Inositol (mg)                             | 25      | 25            | -                    | 85                  | 84                   | 100        | 115        | 85           | 98       |

**Tableau IX : Composition des différents hydrolysats (suite) [67].**

Le tableau IX ci-dessus, détaille la composition de chacun de ces laits (le Néoacte<sup>®</sup>, lait à base d'acides aminés apparaît ici, mais il sera étudié dans le paragraphe suivant), faisant apparaître quelques petites différences. Mais ces laits ont de nombreuses caractéristiques communes:

- ils sont tous considérés comme une nutrition thérapeutique du nourrisson et de l'enfant en cas d'APLV.

- ils ne contiennent pas de lactose, leur fraction glucidique est représentée par des maltodextrines et/ou de l'amidon.

- leur phase lipidique est constituée de matières grasses végétales, de matières grasses lactiques et de triglycérides à chaîne moyenne permettent de fournir rapidement de l'énergie et entraînent une digestion lipidique plus facile.

- ces aliments sont à utiliser sous contrôle médical, ils ne constituent pas un mode d'alimentation continue du nourrisson et doivent être exclus de l'alimentation de l'enfant non allergique. Ils font l'objet d'une prise en charge LPPR dans le cadre de certaines pathologies, notamment l'APLV.

#### **. Alfaré<sup>®</sup> :**

La fraction protéique d'Alfaré est constituée d'un hydrolysate enzymatique poussé de protéines du lactosérum, composé de 80% de peptides (PM<5000 Daltons) et 20% d'acides aminés libres.

Les maltodextrines sont la principale source de glucides assurant une faible osmolarité.

#### **. Pepti-Junior<sup>®</sup> :**

Ce lait ne contient aucune caractéristique particulière.

**. Galliagène Progress® :**

Les glucides de ce lait sont composés de maltodextrines essentiellement, et d'amidon.

**. Nutramigen® 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge :**

La phase glucidique de ce lait contient des polymères de glucose et d'amidon de maïs modifié, facilement absorbables.

**. Pregomine® :**

Ce lait est composé uniquement de petits peptides (hydrolysats de collagène de porc, isolat de soja) et de quelques acides aminés libres.

**. Allernova®:**

97,6% des poids moléculaires des protéines de ce lait sont inférieurs à 2000 Daltons, et il contient 46% de petites chaînes protéiques.

Ses glucides sont composés de maltodextrines et de glucose.

### **. Pregestimil® :**

Les glucides de ce lait sont constitués essentiellement de maltodextrines, d'amidon de maïs modifié (partiellement hydrolysé) et de glucose.

Les préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines constituent le meilleur mode de remplacement du lait de vache (après l'allaitement maternel) en cas d'APLV, du fait de leur efficacité démontrée et de leur adéquation nutritionnelle.

La charge antigénique protéique des laits issus de l'hydrolyse extensive de la caséine ou du lactosérum est plusieurs millions de fois plus faible que celle du lait de vache et du même ordre que celle du lait maternel [72].

De tels hydrolysats ne devraient pas contenir de lactose, pouvant être contaminé par des protéines du lait de vache, le rôle de ces contaminants protéiques dans l'entretien d'une APLV étant certain [65].

L'inconvénient de ces laits est le risque de refus de la part de l'enfant du fait de leur mauvais goût.

Malgré l'hydrolyse poussée subite par les protéines du lait de vache, aucun hydrolysat n'évite la présence d'activité antigénique résiduelle [33]. En effet, des réactions aux peptides et aux traces de  $\beta$ -lactoglobulines contenus dans ces laits ont été décrites [2].

La présence résiduelle de  $\beta$ -lactoglobuline a été détectée dans les différents hydrolysats à des taux voisins ou supérieur à celui du lait maternel, y compris dans Pregomine® pourtant à base de collagène de porc (voir tableau X). De même de la caséine est présente dans des hydrolysats poussés de protéines du lactosérum (Alfaré®) et de caséine (Nutramigen®).

Les hydrolysats extensifs de caséine sont considérés comme moins allergéniques que les hydrolysats de protéines du lactosérum. Cependant à la vue des cas publiés dans la littérature, les réactions aux hydrolysats ne semblent pas limitées à un type d'hydrolysat en particulier [65].

L'allergie aux hydrolysats est une maladie plutôt rare qui pourrait concerner 1 à 10% des allergiques aux protéines du lait de vache. Ces cas sont de présentation clinique variable, ce qui rend leur diagnostic difficile et parfois méconnu. Il doit être évoquée devant des troubles digestifs persistants, un refus alimentaire ou une stagnation de croissance pondérale [2, 92]. Des cas d'allergies sévères avec choc anaphylactique ou entérocolite ont été rapportés.

En cas d'allergie à ces hydrolysats, les prick-tests sont couramment positifs. Ils ont parfois été complétés par des techniques *in vitro* : des IgE spécifiques ont été mises en évidence pour différents hydrolysats [65].

Les hydrolysats auxquels l'enfant est allergique peuvent être remplacés par les hydrolysats d'une autre nature protéique. Il est justifié de tenter systématiquement une telle substitution avant d'utiliser une formule à base d'acides aminés libres. Toutefois il convient de considérer qu'il s'agit d'une introduction à risque allergique potentiel et ainsi de s'entourer des précautions habituelles aux épreuves d'introduction chez les enfants suspects d'allergie alimentaire. La réalisation préalable de tests cutanés avec l'hydrolysat à introduire peut s'avérer être une aide utile et prudente surtout dans les formes anaphylactiques, car il peut aussi exister une sensibilisation croisée entre les différents hydrolysats ne permettant pas la substitution de l'un par un autre [65, 92].

Les rares enfants allergiques aux hydrolysats de protéines du lait de vache bénéficient généralement d'une substitution par un lait à base d'acides aminés de synthèse : le Néocate<sup>®</sup>, qui assure une élimination antigénique complète [4, 72].

|                           | % de protéines de poids moléculaire < à 1500 Daltons | Teneur en $\beta$ -lactoglobuline ( $\mu\text{g/g}$ ) |
|---------------------------|--|---|
| Lait de vache             | -  | 117000  |
| Lait maternel             | -  | 0,05-1,5  |
| Alfaré <sup>®</sup>       | 88   | 0,12  |
| Pepti-Junior <sup>®</sup> | 85   | 0,0061  |
| Nutramigen <sup>®</sup>   | 95   | 0,014   |
| Pregestimil <sup>®</sup>  | 97   | -   |
| Pregomine <sup>®</sup>    | -  | 0,065   |
| Allernova <sup>®</sup>    | 89,8   | -   |
| Neocate <sup>®</sup>      | -  | 0,0016  |

**Tableau X : Pourcentage de protéines de poids moléculaire inférieur à 1500 Daltons et teneur en  $\beta$ -lactoglobuline [2].**

## b- Les laits à base d'acides aminés

Il n'en existe à l'heure actuelle qu'un seul commercialisé en France : le Néocate® :

Sa composition est détaillée dans le tableau IX. La fraction protéique est composée de 100% d'acides aminés libres, il ne contient aucun allergène. Il ne contient pas de lactose ni de saccharose [67].

Néocate® a été proposé dès 1992 et la preuve de son efficacité a pu être apportée chez les enfants allergiques aux hydrolysats : la disparition des symptômes est obtenue en trois à dix jours ; la prise pondérale est nette ; l'hyper-perméabilité intestinale disparaît [65].

La tolérance de ce lait est très satisfaisante dans cette indication. De très rares cas d'allergie persistante ont été signalés, mais il s'agit souvent d'enfants avec des allergies alimentaires multiples, et le facteur responsable n'est pas toujours retrouvé.

Il convient de noter que les prick-tests au Néocate® sont presque constamment négatifs, de rares cas de prick-tests positifs chez des enfants allergiques aux hydrolysats ont été attribués à une réactivité cutanée non spécifique [65].

La durée du traitement par Néocate® n'est pas toujours très bien établie. On considère que dans les cas d'anaphylaxie, il est nécessaire de le poursuivre au moins un an. Et dans le syndrome des allergies alimentaires multiples, le substitut mérite d'être poursuivi jusqu'à 24 mois.

On dispose depuis peu du Néocate Advance® qui sert de relais au Néocate® et qui permet de couvrir les besoins de croissance au delà de un an. Ce lait est pour l'instant disponible uniquement en pharmacies hospitalières [65].

Ce produit pose cependant des problèmes de goût, et surtout des problèmes d'osmolarité trop élevée qui peut conduire à une diarrhée osmotique. D'autre part, la prescription de Néocate® est onéreuse, et de ce fait son utilisation doit être fondée sur des

critères précis et restrictifs : allergie aux hydrolysats, retard de croissance, syndrome des allergies multiples. Ce lait fait l'objet d'une prise en charge LPPR dans le cadre de l'allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache et un remboursement (prise en charge à 100%) est possible si la prescription initiale est hospitalière [64, 65, 91].

### c- Autres laits

Cette catégorie regroupe tous les laits ne contenant aucune protéine du lait de vache. Ces laits peuvent être divisés en deux groupes : les « laits » d'origine végétale qu'on appelle encore boissons végétales, et les laits animaux autres que le lait de vache. Leur utilisation n'est pas toujours recommandée et doit être très prudente car l'allergie croisée est fréquente entre le lait de vache et le lait des autres mammifères (chèvre en particulier). Et leur composition ne correspond pas toujours aux besoins nutritionnels du nourrisson [93].

#### - les « laits végétaux »

Les « laits végétaux » se sont multipliés dans le commerce récemment. Ils sont souvent conditionnés en briques d'un litre ou quelques fois sous forme de poudre à diluer dans l'eau. La quasi totalité des « laits végétaux » est commercialisée sous l'appellation « boisson ». Les variétés les plus couramment disponibles sont le « lait » de soja (légumineuse), les « laits » de riz et d'avoine (céréales), ainsi que le « lait » d'amande (oléagineuse). Moins répandus pour le moment, il existe des « laits » de quinoa, de noisette ou de châtaigne [94].

Ces boissons sont improprement dénommées « laits », cette confusion peut faire croire aux consommateurs qu'elles sont équivalentes au lait de vache d'un point de vue nutritionnel, mais leur propriétés sont très différentes. Certes ces préparations apparaissent comme plus digestes, elles sont exemptes de lactose, et sont généralement moins riches en graisses (voir leur composition dans le tableau XI), mais elles ne sont pas conseillées car non adaptées aux nourrissons du fait du risque de carence en éléments nutritionnels indispensables et du risque d'allergie qu'ils engendrent (notamment pour le soja et les amandes qui contiennent des protéines allergisantes) [95].

Ces « laits », à part le soja, contiennent presque 3 fois moins de protéines, ou

Quasiment pas pour le jus de riz. Il existe très peu de données sur leur composition en minéraux, les seules disponibles concernent le calcium et le sodium. Les boissons végétales sont pauvres en calcium, c'est pourquoi certaines d'entre elles sont enrichies en calcium. Leur composition en vitamines est également mal connue.

Dans les magasins diététiques, on peut trouver des poudres aux châtaignes, noisettes ou amandes, qui sont recommandées pour les nourrissons qui ne peuvent pas être allaités ou qui ne le sont plus. Ces produits ne répondent pas à la réglementation très stricte des préparations pour nourrissons et préparations de suite. Cette réglementation fixe en effet une composition nutritionnelle très précise, qui permet de se rapprocher au mieux du lait maternel et de faire face aux besoins du nourrisson. Ces boissons pour nourrisson ne peuvent donc en aucun cas se substituer au lait maternel ou au lait infantile [95].

Dans les cas très particuliers où ces boissons seront utilisées, comme par exemple un régime végétalien leur utilisation devra faire l'objet d'une planification rigoureuse et d'un suivi médical. Il faudra varier les laits, ne pas en utiliser qu'un seul, et une supplémentation sera nécessaire, ces laits devront être additionnés d'huile (onagre ou colza) et de spiruline (algue riche en protéines) pour limiter le risque de carence nutritionnelle [96].

| Analyse pour 100 ml                 | Lait de vache entier | Lait de soja | Lait de riz | Lait d'avoine | Lait d'amande |
|-------------------------------------|----------------------|--------------|-------------|---------------|---------------|
| <b>Valeur énergétique (kJ/kcal)</b> | 266 /64              | 157 /38      | 238 /57     | 150 /35       | 163 /39       |
| <b>Protéines (g)</b>                | 3,4                  | 3,7          | 0,2         | 1             | 1             |
| <b>Glucides (g) :</b>               |                      |              |             |               |               |
| sucres                              | 4,7                  | 0,9          | 12          | 6,5           | 5,2           |
| lactose                             | 4,7                  | 0,4          | 10          | 4             | 4,4           |
|                                     | 4,7                  | 0            | 0           | 0             | 0             |
| <b>Lipides (g) :</b>                |                      |              |             |               |               |
| saturés                             | 3,6                  | 2,2          | 1,2         | 0,7           | 1,5           |
| insaturés                           | 2,6                  | 0,4          | 0,2         | 0,1           | 0,3           |
|                                     | 1                    | 1,8          | 1           | 0,6           | 1,2           |
| <b>Cholestérol (mg)</b>             | 13                   | 0            | 0           | 0             | 0             |
| <b>Fibres (g)</b>                   | 0                    | 1,2          | 0,2         | 0,8           | 1,6           |
| <b>Sodium (mg)</b>                  | 48                   | 30           | 30          | 50            | 40            |
| <b>Calcium (mg)</b>                 | 135                  | 65           | 4           | 1,3           | 18            |

**Tableau XI : Composition de différents "laits" végétaux, comparés au lait de vache [94].**

Seul le soja fait l'objet d'une commercialisation adaptée et spécifique aux nourrissons : Gallia soja<sup>®</sup>, Modilac soja<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge, Nutricia soja<sup>®</sup>, Prosobee soja<sup>®</sup> 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge.

Les formules à base de protéines de soja ont longtemps servi d'alternative aux formules à base de lait de vache chez les enfants présentant des allergies [97]. Jusqu'en 1946, date d'apparition des hydrolysats de protéines du lait de vache, les préparations de suite à base de protéines de soja (PPS) étaient les seuls aliments diététiques utilisables chez les nourrissons souffrant d'APLV [98].

Aujourd'hui, la place des PPS dans le traitement de ces affections s'est considérablement réduite, car il est apparu par la suite qu'un certain nombre de nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache présentaient aussi une allergie aux protéines de soja [98, 99]. La fréquence de cette allergie chez les nourrissons présentant une APLV varie dans la littérature de 15 à 60%. La plus grande fréquence s'observe en cas d'allergie non médiée par les IgE, alors que 8 à 14% des enfants ayant une APLV à médiation IgE réagissent aussi au soja [97, 98].

En France, en cas d'APLV, on préfère donc utiliser en première intention une préparation à charge antigénique réduite (hydrolysate de protéines). Par ailleurs, les PPS ne sont plus indiquées actuellement dans la prévention des maladies allergiques, que ce soit chez l'enfant non allergique ou chez l'enfant à risque allergique [99].

En plus du problème des allergies croisées, se pose celui de l'apport en phyto-oestrogènes de ces préparations. On sait depuis quelques années que les PPS destinées aux nourrissons et aux jeunes enfants contiennent des phyto-oestrogènes, en particulier des isoflavones. Compte tenu des effets délétères des isoflavones observés chez l'animal, en particulier sur le développement neuro-endocrinien et immunitaire, on s'interroge aujourd'hui sur les risques éventuels de tels apports en phyto-oestrogènes chez le jeune enfant. Dans l'état actuel des connaissances, il serait souhaitable que le contenu en phyto-oestrogènes soit réduit dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite à base de protéines de soja ; l'idéal serait l'élimination complète des phyto-oestrogènes de ces préparations [98, 99].

Compte tenu qu'il n'existe pas actuellement de préparations à base de soja dépourvues d'isoflavones disponibles sur le marché, il paraît donc prudent d'éviter pour les nourrissons et les enfants en bas âge l'utilisation de préparations à base de protéines de soja [99].

Le « lait » de soja pourrait se justifier pour les APLV des grands enfants (> 2 ans pour

l'AFSSA) mais uniquement après réalisation d'un test de tolérance aux protéines de soja, dans certains cas d'APLV IgE médiées.

### **- les laits d'animaux d'origine non bovine**

Ces laits sont peu nombreux, les plus couramment utilisés sont le lait de chèvre et le lait de brebis, on peut aussi trouver du lait de jument et d'ânesse, mais l'utilisation de ces deux derniers est très marginale en raison de la rareté du produit et des problèmes de goût.

Ces laits ne sont pas non plus considérés comme des laits de remplacement appropriés en cas d'APLV. Ils sont déconseillés en raison du risque de réactions allergiques croisées et de leur valeur nutritive insuffisante [97].

Le lait de chèvre serait plus facile à digérer et moins allergisant que le lait de vache, mais les enfants allergiques au lait de vache sont plus souvent sensibilisés au lait de chèvre que les autres. En effet, il existe des réactions croisées entre le lait de chèvre et le lait de vache liée à des homologies structurales, parfois très importantes entre les protéines. Les compositions aminées de la  $\beta$ -lactoglobuline et de l' $\alpha$ -lactalbumine du lait de chèvre sont très proches de celles du lait de vache.

La composition du lait de chèvre est inadaptée au nourrisson, il est trop riche en graisses, en protéines et en sels minéraux avec une charge osmotique rénale très élevée, il est carencé en fer et en acide folique, exposant à un risque anémique [100]. Le tableau XII permet de comparer les compositions du lait de chèvre et de brebis avec le lait de vache et avec l'aliment de choix pour le nourrisson : le lait maternel.

Plusieurs auteurs pensent que l'utilisation de lait de chèvre dans l'APLV doit être évitée, certains proposent même un avertissement sur l'étiquetage des produits à base de lait de chèvre pour les nourrissons allergiques au lait de vache [28].

Le lait de brebis expose le nourrisson aux mêmes inconvénients que le lait de chèvre, il présente également un fort risque d'allergies croisées. Il possède une teneur élevée en  $\beta$ -lactoglobuline. L'allergie isolée au lait de brebis et de chèvre existe en dehors d'une allergie croisée avec le lait de vache, mais elle est plutôt rare et de description récente. Ceci s'expliquerait par le fait que la caséine de brebis a une forte réactivité croisée avec la caséine de chèvre, mais moins avec la caséine de vache [93].

| <b>Pour 100 g de lait</b> | <b>Lait de femme</b> | <b>Lait de vache</b> | <b>Lait de chèvre</b> | <b>Lait de brebis</b> |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Calories</b>           | 70                   | 64                   | 71                    | 107                   |
| <b>Protéines (g)</b>      | 1,3                  | 3,2                  | 3,6                   | 5,6                   |
| <b>dont caséines (g)</b>  | 0,37                 | 2,6                  | 2,8                   | 4,6                   |
| <b>Glucides (g)</b>       | 7                    | 4,6                  | 4,8                   | 4,4                   |
| <b>dont lactose %</b>     | 80                   | 100                  | 92                    | 100                   |
| <b>Lipides (g)</b>        | 3,5                  | 3,7                  | 4,2                   | 6,4                   |
| <b>cholestérol (mg)</b>   | 20                   | 11                   | 10                    | 11                    |
| <b>Sodium (mg)</b>        | 16                   | 50                   | 37                    | 42                    |
| <b>Potassium (mg)</b>     | 50                   | 150                  | 155                   | 150                   |
| <b>Calcium (mg)</b>       | 35                   | 125                  | 135                   | 190                   |
| <b>Phosphore (mg)</b>     | 14                   | 88                   | 103                   | 150                   |
| <b>Magnésium (mg)</b>     | 4                    | 12                   | 14                    | 18                    |
| <b>Chlore (mg)</b>        | 42                   | 100                  | 220                   | 108                   |
| <b>Vitamine A (UI)</b>    | 330                  | 140                  | 120                   | 200                   |
| <b>Vitamine C (mg)</b>    | 5                    | 1                    | 2                     | 4                     |
| <b>Vitamine E (mg)</b>    | 0,23                 | 0,06                 | 0,04                  | 0,1                   |

**Tableau XII : Compositions des laits de femme, vache, chèvre et brebis [96, 100].**

#### d- Conclusion

Avant 6 mois l'essentiel du traitement de l'APLV consiste à remplacer les protéines du lait de vache par un substitut adapté.

Les boissons végétales et les laits de mammifères non bovins sont à exclure car le risque d'allergies croisées est trop important et ils pourraient entraîner des carences du fait de leurs propriétés nutritionnelles mal adaptées aux nouveau-nés. C'est l'allaitement maternel qui est recommandé ou à défaut une formule contenant un hydrolysât poussé de protéines de lait de vache [96].

Dans les cas rares d'allergies aux hydrolysats de protéines on aura recours à un lait totalement dépourvu d'allergénicité car constitué uniquement d'acides aminés.

Le choix d'un lait de remplacement devrait prendre en compte le profil clinique de tout enfant allergique aux protéines du lait de vache, particulièrement son âge, la sévérité des symptômes, le degré de sensibilisation aux protéines du lait de vache ainsi que l'association à d'autres allergies [101].

## 2- Après 6 mois

A partir de 6 mois, le régime du nourrisson va devenir plus complexe à surveiller, il demandera beaucoup plus d'attention de la part des parents, car c'est à 6 mois que va débiter la diversification alimentaire. Elle ne doit pas être débutée avant l'âge de 6 mois en raison de la fréquence des allergies possibles à d'autres aliments. Cette diversification rend donc le traitement diététique plus difficile à appliquer [91].

Il convient d'exclure tout ce qui apporte des protéines de lait de vache, et il faut souligner l'importance d'une exclusion stricte. C'est pourquoi le régime d'éviction doit être soigneusement expliqué pour éviter l'ingestion de traces de lait qui entretiendraient la réaction clinique. Ce risque est d'autant plus élevé que l'enfant est grand et son alimentation variée, car des dérivés de lait sont alors présents dans de très nombreux produits, notamment dans les additifs agents de texture (caséinate) [2].

Il faudra éviter non seulement l'aliment « visible », mais aussi l'allergène rencontré dans les aliments préparés industriellement dans lesquels le lait peut être présent sous forme masquée. Les règles d'étiquetage devront être commentées, car la lecture de la liste des ingrédients de chaque produit devra être minutieuse avant tout achat [8, 91]. Elle peut aussi varier d'un paquet à l'autre au gré du fabricant [102].

Le tableau XIII constitue une bonne aide pour savoir quels sont les aliments autorisés ou non (cette liste n'est pas exhaustive).

Les termes utilisés pour indiquer la présence de protéines de lait devront être connus, et sont indiqués dans la liste suivante [8, 14, 102] :

- beurre, bas-beurre, caramel, caséine, caséinate, crème, fromage, albumine, ( $\alpha$ -) lactalbumine, ( $\beta$ -)lactoglobuline, lactose, lactosérum, petit lait, lait maigre, protéines du lait, lactoprotéines, protéines du lactosérum, poudre de lait, yaourt, fromage blanc, lait hypoallergénique, lactis proteinum, margarine.

Lorsqu'un aliment contient de la lécithine en poudre, certaines littératures mettent en garde contre la présence possible de traces de protéines de lait de vache. En effet, au cours de sa transformation, la poudre de lécithine serait séchée par atomisation sur de la poudre de lactosérum [14].

| <b>Aliments</b>                  | <b>Autorisés</b>   | <b>Interdits</b>   |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Lait et produits laitiers</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• lait de femme</li> <li>• lait à base de protéines hydrolysées</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• lait de vache sous toutes ses formes</li> <li>• laits pour nourrissons et laits de suite</li> <li>• tous les produits dérivés du lait : yaourts, petits suisses, fromage blanc, crèmes desserts, tous les fromages</li> <li>• « lait » de soja et dérivés (yaourts, crèmes)</li> <li>• lait de chèvre, brebis, jument et dérivés</li> <li>• laits HA à hydrolyse partielle</li> </ul> |
| <b>Viandes</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• toutes (sauf : boeuf, veau et génisse en cas d'allergie à la serumalbumine bovine associée)</li> <li>• jambon blanc de qualité supérieure</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• viandes panées et cuisinées du commerce</li> <li>• jambon blanc premier prix</li> <li>• toutes les autres charcuteries</li> <li>• hot-dog</li> <li>• repas type « fast food »</li> </ul>  |
| <b>Poissons</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tous (sauf si allergie associée)</li> <li>• tous les crustacés, mollusques et coquillages frais ou surgelée non cuisinés</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poissons panés et cuisinés du commerce</li> </ul>   |
| <b>Oeufs</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• oeuf entier (sauf si allergie associée), non cuisiné</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• préparations cuisinées</li> </ul>   |
| <b>Féculents et dérivés</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pommes de terre fraîches non cuisinées</li> <li>• frites, chips</li> <li>• purées instantanées du commerce certifiées sans lait</li> <li>• pâtes ordinaires sans oeufs et lait</li> <li>• farines de céréales pures</li> <li>• pain ordinaire (baguette, pain blanc, pain complet, aux céréales...)</li> <li>• semoule</li> <li>• riz</li> <li>• pâtisseries faites maison sans lait ni beurre</li> <li>• farines infantiles sans lait</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• purées instantanées du commerce (sauf si certifiées sans lait)</li> <li>• toutes les autres pâtes y compris les cuisinées</li> <li>• pain grillé du commerce, biscottes, pain de mie, brioché, au lait</li> <li>• biscuits apéritifs</li> <li>• toutes les viennoiseries</li> <li>• toutes les pâtisseries du commerce et les biscuits (sauf certifiés sans lait)</li> </ul>          |

| <b>Aliments</b>                 | <b>Autorisés</b>  | <b>Interdits</b>  |
|---------------------------------|---|---|
| <b>Légumes verts et secs</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tous, frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel</li> <li>• potages faits maison</li> <li>• bouillies de légumes</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• soja</li> <li>• légumes cuisinés et Potages industriels</li> </ul>   |
| <b>Fruits</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tous, frais, en compote ou au sirop</li> <li>• fruits secs</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• préparations à base de fruits : gratins, flans...</li> </ul>   |
| <b>Petits pots homogénéisés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• fruits purs (sauf kiwi et fruits exotiques)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• légumes ou légumes-viande (sauf si certifiés sans lait)</li> </ul>   |
| <b>Matières grasses</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• toutes les huiles</li> <li>• margarines spéciales ne contenant pas de lait (vente en magasin diététique)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• beurre</li> <li>• crème fraîche</li> <li>• toutes les autres margarines</li> </ul>   |
| <b>Produits sucrés</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sucre roux, blanc, glace, vanillé</li> <li>• sorbets maison</li> <li>• cacao pur</li> <li>• chocolat à cuire et à croquer</li> <li>• bonbons et sucettes acidulés ou mentholés</li> <li>• confitures, miel, gelée</li> <li>• boudoirs sans lait</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chocolat au lait en tablette et en poudre, chocolat blanc</li> <li>• entremets, glaces, crème chantilly, attention à certains sorbets du commerce qui contiennent du lait sous forme cachée</li> <li>• nougats, dragées, caramel</li> <li>• tous les autres bonbons</li> </ul> |
| <b>Boissons</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jus de fruits frais ou du commerce 100% pur jus de fruits</li> <li>• sirops de fruits</li> <li>• tous les sodas</li> <li>• eaux minérales gazeuses ou non</li> <li>• infusions, thés</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• toutes les boissons lactées</li> <li>• poudres pour boissons instantanées</li> <li>• bouillon de viande</li> </ul>   |
| <b>Divers</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• condiments purs</li> <li>• sel</li> <li>• herbes séchées</li> <li>• mayonnaise maison</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• condiments en poudre</li> <li>• sauces du commerce</li> </ul>  |

**Tableau XIII : Liste des aliments autorisés et interdits au cours d'APLV [91, 102].**

Les parents devront être très vigilants par rapport à certains produits alimentaires du

Commerce dans lesquels on peut retrouver du lait, notamment les petits pots (légumes et légumes-viandes) qui contiennent des protéines du lait de vache sans que cela soit clairement indiqué sur l'emballage. Cependant, certains d'entre eux sont strictement dépourvus de protéines du lait de vache et peuvent être autorisés : leur liste, régulièrement remise à jour, est disponible dans les services et unités de diététique spécialisés [91].

La diminution des apports en substituts du lait et l'interdiction des laitages entraînent une diminution des apports protéiques (compensée par l'introduction de la viande et du poisson dans le régime), mais aussi des apports insuffisants en calcium, car dès 6 mois, le substitut de repas ne couvre plus les besoins en calcium. Une supplémentation calcique médicamenteuse est généralement nécessaire si la consommation d'hydrolysats est inférieure à 500 ml par jour. Il est possible de compenser en partie le déficit en calcium en augmentant la ration journalière en légumes et en fruits et en choisissant les eaux minérales les plus riches en calcium du type Talians<sup>®</sup> (596 mg/L), Hépar<sup>®</sup> (560 mg/L), Vittel<sup>®</sup> (215 mg/L), Evian<sup>®</sup> (152 mg/L) [14, 91].

L'allergie associée à la viande bovine (boeuf, veau, génisse) est très rare, surtout lorsque cette viande a été bien cuite ; il n'y a donc pas lieu de l'exclure de façon systématique. Elle peut être introduite avec précaution dans l'alimentation après l'âge de 7 mois révolus puis poursuivie ou non en fonction de la tolérance. Au moindre doute, des tests cutanés seront effectués à la recherche d'une sensibilisation associée à celle des protéines de lait de vache [91].

L'APLV peut entrer dans le cadre d'une hypersensibilisation à différentes protéines alimentaires : soja, mais aussi oeufs, poissons, riz, gluten... Seul le soja est cependant exclu par principe de l'alimentation des enfants présentant une APLV. Les autres aliments doivent toutefois être introduits dans le régime avec précaution, et un par un, afin de pouvoir évaluer précisément leur tolérance (voir tableau XIV). Il est important de noter que les aliments les plus allergisants tels que les poissons, les crustacés, l'oeuf, les fruits exotiques ne doivent pas être introduits avant l'âge de 1 an, et les fruits à coque après l'âge de 3 ans. La diversification alimentaire ici suit le même principe que lors de la prévention de l'APLV [91].

| <b>Aliments</b>  | <b>Age d'introduction</b>                  |
|--|--|
| Fruits   | Après 6 mois révolus                       |
| Sauf le kiwi et autres fruits exotiques (mangue, papaye, fruits de la passion, litchi) | Après l'âge de 1 an                        |
| Légumes  | Après 6 mois révolus                       |
| Sauf le céleri   | Après 6 mois révolus                       |
| Céréales   | Après 6 mois révolus (avec ou sans gluten) |
| Viandes  | Après 7 mois révolus                       |
| Poissons, crustacés  | Après l'âge de 1 an                        |
| Oeuf   | Après l'âge de 1 an                        |
| Fruits à coque (noix, noisettes, amandes) et produits contenant de l'arachide          | Après l'âge de 3 ans                       |

**Tableau XIV : Diversification après l'âge de 6 mois en cas d'APLV [91].**

Quelques marques offrent des aliments pour enfants sans protéines du lait de vache, on peut citer par exemple :

- Babybio® : céréales instantanées, petits pots de fruits ou de légumes et boudoirs.
- Picot® : farines instantanées, céréales à cuire, biscuits.
- Gallia® : céréales instantanées.
- Hipp® : petits pots légumes, fruits, petites assiettes de plats cuisinés, soupes.

En dehors des plats cuisinés et des petits pots du commerce, la solution la plus sécurisante reste la cuisine "maison". Le fait de cuisiner eux-mêmes les plats de leur enfant, permettra aux parents de connaître exactement les ingrédients utilisés et réduira considérablement le risque accidentel d'ingestion de l'allergène.

Le régime d'exclusion est poursuivi généralement jusqu'à l'âge de 12 mois, date à laquelle une épreuve de réintroduction prudente sera tentée en milieu hospitalier [91].

Ce régime d'exclusion doit être mis en place en cas de certitude de l'existence d'une APLV. Une éviction alimentaire intempestive et prolongée n'est pas recommandée devant une simple sensibilisation chez un enfant ayant une dermatite atopique. Des auteurs néerlandais rapportent ainsi le cas de 11 enfants ayant une dermatite atopique et poursuivant un régime prolongé (2, 3 ans en moyenne) d'exclusion du lait de vache. L'indication de ce régime avait

été posée sur la présence d'une simple sensibilisation. Le diagnostic d'APLV n'avait pas été confirmé par un test de provocation orale. Après l'éviction, aucune amélioration de la dermatite atopique n'avait été notée. L'éviction avait cependant été poursuivie. Pendant cette période d'éviction, 8 des 11 enfants ont développé des réactions aiguës sévères lors de l'ingestion accidentelle de lait de vache.

Le nombre d'enfants concernés par cette récente étude est réduit, mais confirme ce qui était supposé : une éviction trop stricte et prolongée chez un enfant sensibilisé peut favoriser la survenue d'une allergie clinique.

Ces constatations faites avec le lait de vache pourraient probablement l'être avec l'oeuf [103].

L'allergie alimentaire étant en constante évolution, des travaux récents permettraient de proposer des régimes moins contraignants, adaptés à chaque situation dans le but de moins altérer la qualité de vie. Ceci pourrait être réalisé grâce à la détermination de la dose cumulée réactogène (DCR), ou la dose déclenchante de l'aliment qui a entraîné une manifestation. Elle permettra de guider le régime et d'éviter les régimes rigoureux chez les enfants qui réagissent pour de grandes quantités d'aliments.

Il paraît plus confortable pour l'enfant et sa famille d'adapter le régime en fonction de l'âge de l'enfant, de l'aliment et de la dose réactogène.

L'avenir est probablement aux régimes thérapeutiques qui permettent ou accélèrent l'induction de tolérance des aliments [104].

Le contrôle de la présence de protéines du lait de vache ne doit pas se restreindre à l'alimentation, mais s'étendre aussi aux cosmétiques et médicaments [8].

Parmi les médicaments contenant des protéines du lait on peut citer [105] :

– contenant du lait :

Arovit® 50000 UI comprimés enrobés

Ephynal® 100 mg comprimés enrobés

Renutryl® 500 solution buvable

Flavoquine 50 mg poudre pour suspension buvable

– contenant de la caséine :

Preparation H veinotonique® 300 mg comprimés

Stagid® 700 mg comprimés sécables

- Venirène® 300 mg comprimés
- contenant des caséinates :
  - Renutryl® 500 solution buvable
- contenant des lactoglobulines :
  - Maxilase® 3000 U.CEIP comprimés enrobés
- contenant des lactoprotéines :
  - Sacolène® : 2 g granulé pour suspension buvable
  - Sacolène® pédiatrique 500 mg granulés pour suspension buvable
  - Renutryl® 500 solution buvable

## B- Traitement médicamenteux

A côté du régime d'éviction des protéines du lait de vache, la prise en charge d'un patient présentant une APLV peut nécessiter un traitement symptomatique lors de l'ingestion accidentelle d'un allergène. Ces thérapeutiques font appel aux antihistaminiques, aux corticoïdes et à l'adrénaline selon l'intensité des symptômes [90].

La thérapeutique médicamenteuse est inutile chez le nourrisson dont le régime peut être facilement contrôlé. Elle peut être utilisée chez l'enfant plus grand où le risque de consommation involontaire est considérable surtout si l'APLV s'est manifestée par des accidents anaphylactiques [6].

Le traitement n'est pas standardisé, il dépend des manifestations que présente l'enfant, de son risque de développer une anaphylaxie, de son âge et de ses expériences lors des réactions antérieures (voir tableau XV) [8].

L'utilisation de médicaments antihistaminiques par voie orale permet d'atténuer les manifestations cliniques bénignes (se présentant généralement par une symptomatologie cutanée) [8].

On utilise le Nalcron® (cromoglycate de sodium) 100 mg/5 mL sous forme d'ampoules buvables, qui est prescrit en cas d'allergie alimentaire lorsque l'allergène ne peut pas être évité avec certitude ou lorsque les troubles persistent malgré l'éviction d'un allergène reconnu [105].

Le Zaditen® (kétotifène) peut aussi être utilisé, mais il est peu protecteur à lui seul car il est uniquement indiqué en traitement préventif à la différence du Nalcron® indiqué en

Traitement symptomatique [105].

Une réaction plus sévère du type choc anaphylactique avec une symptomatologie respiratoire (oedème de Quincke avec oedème de la glotte), associée ou non avec des manifestations cardiovasculaires et/ou une perte de connaissance, justifie une injection immédiate d'adrénaline. La voie intra-musculaire permet d'obtenir plus rapidement que la voie sous-cutanée un pic sérique efficace. La voie intra-veineuse étant réservée à la réanimation.

Le stylo Anapen® permet au patient de s'administrer 0,15 ou 0,30 mg d'adrénaline (enfant et adulte) [8, 106].

Les corticoïdes auront leur place en deuxième intention, sauf dans le cas de l'urticaire ou de l'angio-oedème non compliqués [106].

Cette prise en charge médicamenteuse est la même que celle mise en place lors des épreuves de réintroduction lorsqu'il s'agit de formes sévères et lorsqu'une ou plusieurs tentatives antérieures se sont soldées par un échec [6].

| <b>Sévérité de la réaction</b>   | <b>Traitement</b>  |
|--|--|
| Légère (réaction cutanée exclusivement)                                    | .Antihistaminiques par voie orale  |
| Sévère (réaction respiratoire et/ou cardiovasculaire, et/ou malaise grave) | .Adrénaline en intra musculaire : 0,1 mg/kg de poids (maximum 0,3 à 0,5 mg). A répéter selon la réponse initiale 5 minutes plus tard.<br>.Antihistaminiques par voie orale (ou intra-veineuse)<br>.Corticoïdes en intra-veineux<br>.Bronchodilatateurs en cas de gêne respiratoire (avec système d'inhalation adapté à l'âge de l'enfant). |

**Tableau XV : Traitements d'urgence pour les réactions adverses liées à l'ingestion d'un aliment [8].**

Pour ce qui est des traitements du futur, de nombreux espoirs se sont dirigés vers l'immunothérapie spécifique (utilisation d'anti-IgE se complexant avec les IgE libres, bloquant leur liaison avec les mastocytes donc inhibant la libération des médiateurs mastocytaires), seul traitement étiologique des allergies. L'objectif est d'améliorer la dose qui déclenche la réaction

Aux aliments afin de permettre une protection pour des doses inattendues auxquelles le patient fortement allergique peut être éventuellement exposé.

Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, les effets secondaires constants observés au cours des tentatives d'immunothérapie spécifique à l'arachide ne permettent pas d'en recommander l'utilisation. De plus les injections sont à réaliser toute la vie et ne permettent pas d'obtenir une guérison de l'allergie alimentaire.

En attendant qu'un traitement efficace et sans risque soit disponible, les efforts doivent se porter sur des programmes d'information et d'éducation des patients et des familles d'allergiques alimentaires, auxquels les pharmaciens d'officine doivent participer [8, 90].

## C- Réintroduction du lait de vache

Il existe deux méthodes différentes de réintroduction du lait de vache : la réintroduction simple et l'induction de tolérance par voie orale encore encore appelée réintroduction-accoutumance ou désensibilisation par voie orale.

Ces tests doivent se dérouler en milieu hospitalier. Aucun protocole n'est standardisé, chaque équipe peut avoir son propre protocole, le but étant d'obtenir une tolérance digestive des protéines du lait de vache [4].

### 1- Réintroduction simple des protéines du lait de vache

Le test de réintroduction a pour but de démontrer la tolérance au lait de vache. Il est comparable au TPO réalisé lors du diagnostic. Il est effectué après au moins 6 mois de régime d'exclusion des protéines du lait de vache, et l'âge de la première réintroduction varie de 9 à 18 mois [7, 28]. On considère que la réintroduction des protéines du lait de vache est en général tolérée vers 12 à 24 mois [12].

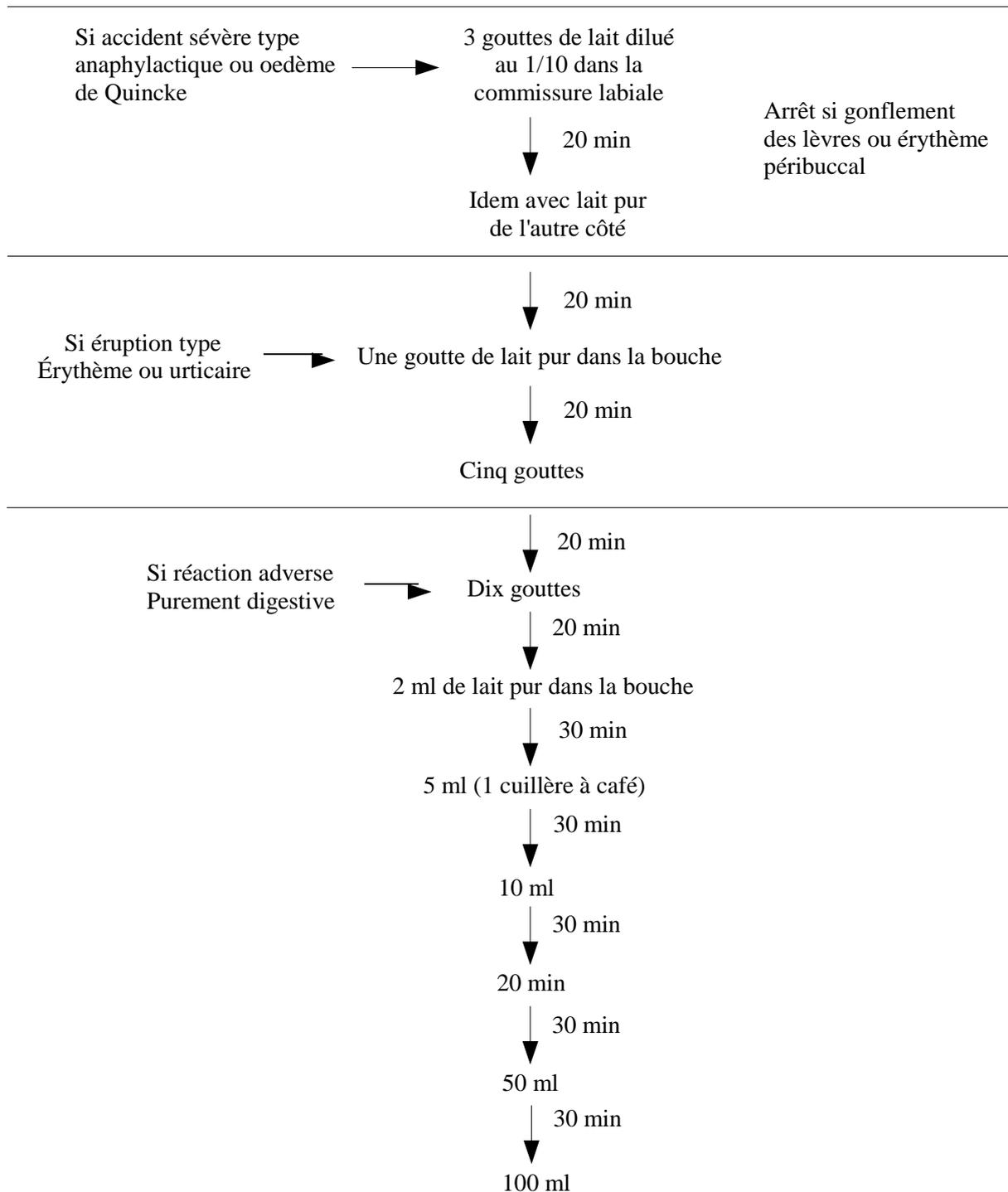
La réintroduction doit être lente, progressive et prudente pour éviter au maximum toute relance du processus allergique. Elle est réalisée chez un enfant dont l'état clinique et nutritionnel est devenu satisfaisant, en hôpital de jour sous surveillance médicale rapprochée après mise en place d'une perfusion de sécurité [7, 28].

Pour la réintroduction du lait, il est prudent de pratiquer avant un test de provocation labial. Si ce dernier se révèle positif il est préférable de ne pas poursuivre la tentative. Des tests cutanés et un dosage des IgE spécifiques pourront être également réalisés [6].

Il existe de nombreux protocoles de réintroduction en fonction des établissements hospitaliers. Le tableau XVI et la figure 17 illustrent des exemples de protocoles de réintroduction. Une réintroduction rapidement progressive sur 24 à 72 heures est le plus communément pratiquée [7]. La dose de départ varie en fonction des manifestations qui ont amené au diagnostic [28].

|               | <b>8 heures</b> | <b>12 heures</b> | <b>16 heures</b> |
|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>Jour 1</b> | 1 ml            | 3 ml             | 5 ml             |
| <b>Jour 2</b> | 10 ml           | 30 ml            | 50 ml            |
| <b>Jour 3</b> | 100 ml          | -                | 150 ml           |

**Tableau XVI : Exemple 1 de réintroduction simple du lait de vache [7].**



**Figure 17 : Exemple 2 de réintroduction simple du lait de vache [28].**

En cas d'allergie sévère, une réintroduction du lait de vache sous traitement par le Nalcron® peut être proposée [6]. Voici un exemple de protocole [12] :

- le Nalcron<sup>®</sup> est débuté 15 jours avant la réintroduction, avec une posologie progressivement augmentée à 40 mg/kg/j en 4 prises pré-prandiales.
- les protéines du lait de vache sont réintroduites en « ouvert » selon le schéma suivant : 5, 10, 15, 30, 60, puis 120 ml de lait, avec un espacement de 30 min entre chaque prise et en poursuivant avec la dose supérieure en l'absence de réaction.
- l'enfant est surveillé durant 3 heures, puis il est confié à la famille avec des consignes de surveillance et de traitement.
- le traitement par le Nalcron<sup>®</sup> est maintenu à la même posologie durant le mois suivant la réintroduction, puis les doses sont diminuées sur les 15 jours suivants.

En cas d'allergie aux hydrolysats, la réintroduction est reportée au-delà de 18 mois [12].

Si la réintroduction se passe bien, elle sera poursuivie à la maison en apportant de façon journalière une dose croissante et très progressive de lait. Cette réintroduction dure en général de 1 à 3 mois, puis le régime est libre.

En cas d'échec d'une réintroduction (quelle que soit la forme), de nouveaux essais seront renouvelés tous les 6 mois jusqu'à trois ans et tous les ans par la suite.

Ce test de réintroduction peut permettre aussi de déterminer la dose minimale réactive ou seuil de réactivité, afin de permettre l'introduction de traces de l'allergène en cause dans l'alimentation. Cela permet d'alléger le régime [2].

## 2- Induction de tolérance orale

Cette méthode est utilisée quand l'allergie persiste après l'âge de 3 ans. La « réintroduction-accoutumance » encore appelée induction de tolérance au lait par voie orale, ou désensibilisation est rarement pratiquée elle n'est réalisée qu'en cas de risque vital ou lorsqu'il est impossible de pratiquer l'éviction de l'allergène. On procédera éventuellement à une désensibilisation à la suite de 3 tentatives de réintroduction simple ayant abouti à des échecs [4, 7].

De nombreux protocoles sont disponibles. Le choix du protocole est fonction des manifestations cliniques et de la dose déclenchante. Il n'est pas toujours possible d'augmenter la dose en raison de la survenue de réactions. Si la progression complète est obtenue, il faut par la suite entretenir cette induction de tolérance par la consommation quotidienne de lait.

Les protocoles et leur durée sont adaptés et dépendent de chaque patient. En effet les résultats obtenus sont très variables en fonction des patients, par exemple la consommation de 100 ml de lait pourra être possible dans un cas au bout de 10 jours de traitement et dans d'autres cas au bout d'un mois [4, 6].

La période de traitement initial dure généralement de 2 à 6 mois, puis la période de traitement d'entretien se poursuit sur une durée de 3 à 5 ans.

Ces méthodes sont parfois associées à un traitement antihistaminique et Nalcron® [4].

La tolérance orale consiste en l'ingestion de lait sous forme de gouttes, à dose augmentée tous les jours. La désensibilisation peut être débutée par voie sous-cutanée à concentrations très faibles [7].

Voici un exemple de protocole de désensibilisation au lait de vache [4] :

- jour 1 : 1 goutte / 2 gouttes / 4 gouttes
- jour 2 : 8 gouttes / 16 gouttes / 32 gouttes
- jour 3 : 64 gouttes / 128 gouttes
- jour 4 : 7 ml
- puis, à domicile augmentation d'1 ml par jour pendant 15 jours
- puis augmentation de 2 ml par jour pendant 15 jours
- à partir de 50 ml par jour, le régime est libre.

Une étude a montré une désensibilisation chez des enfants ayant une APLV sévère médiée par les IgE sur une période de 6 mois, en introduisant des doses progressivement croissantes de lait de vache, afin de permettre aux enfants de tolérer l'apport de 200ml de lait quotidien, ou de permettre une tolérance à la dose la plus forte possible de lait.

Sur les 21 enfants, 15 (71,4%) ont pu tolérer en fin de protocole une dose de 200 ml de lait quotidienne ; 3 enfants (14,3%) ont toléré 40 à 80 ml de lait non dilué par jour ; et 3 autres n'ont pu poursuivre le protocole en raison de la survenue de manifestations allergiques après l'ingestion des doses minimales de lait de vache.

Cette étude offre de nouvelles perspectives thérapeutiques aux nourrissons atteints d'une APLV sévère. Elle montre que même si chez certains enfants la dose finale est restée faible, elle sera suffisante pour éviter une réaction allergique grave en cas de contact accidentel avec du lait.

Le risque de déclencher une réaction grave fait que ce type de traitement ne peut être appliqué qu'en milieu hospitalier à proximité d'un service de réanimation pédiatrique, avec

une équipe médicale très entraînée à la prise en charge de ces allergies [107].

## D- Evolution

L'évolution immédiate de la maladie sous régime d'exclusion est favorable, mais les effets du régime sont variables en fonction des symptômes. L'amélioration est immédiate pour des symptômes d'urticaire ou d'asthme. Alors qu'elle sera un peu moins rapide pour une dermatite atopique. Dans les formes chroniques, on assiste à un rattrapage progressif pondéral puis statural [4].

L'APLV, à la différence d'autres allergies alimentaires est transitoire, elle guérit dans 80 à 90% des cas. Elle s'estompe vers l'âge de 12 à 18 mois et aura quasiment disparu vers l'âge de 3 ans dans une grande majorité des cas [7, 12]. L'âge où va s'installer la tolérance peut être parfois plus tardif, et l'allergie peut être définitive dans de très rares cas [28].

Le facteur pronostic qui semble le plus important est l'âge au diagnostic. Plus le diagnostic sera précoce, plus l'évolution sera simple et rapide, ceci étant probablement dû à la mise en place d'un traitement adapté plus rapidement. A l'inverse, plus le diagnostic est tardif, plus le risque de polyallergie alimentaire est grand [33].

L'évolution varie également en fonction de la forme d'expression de l'allergie. Les enfants présentant une allergie non médiée par les IgE (troubles digestifs isolés) guériront plus rapidement que ceux dont l'allergie est médiée par les IgE (réactions immédiates type urticaire, oedème, crise d'asthme...).

Les formes rebelles apparaissent souvent dans les formes IgE médiées et en cas d'association à d'autres allergies alimentaires. Les enfants qui développent une APLV ont un risque de présenter ultérieurement d'autres allergies, ce risque est plus grand chez les enfants avec une allergie IgE médiée.

L'étude de Saarinen et al a montré qu'une exposition aux protéines du lait de vache précoce entraînait une augmentation du risque de développer une APLV, de voir apparaître une sensibilisation IgE aux protéines et donc d'une persistance de l'APLV [108].

Des données suggèrent que l'âge d'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache est retardé chez les enfants allergiques aux hydrolysats par rapport à ceux simplement allergiques aux protéines du lait de vache entières [92]. Les enfants allergiques aux hydrolysats développent souvent une polyallergie alimentaire [64].

L'identification de certains épitopes des protéines serait une voie d'avenir dans la prédiction de la persistance de l'APLV. Une étude a montré la présence d'une région (AA 173-194) sur la caséine  $\alpha$ S1 qui était reconnue par les IgE de 100% des patients présentant une allergie persistante au lait et par aucun des patients susceptibles de guérir de l'allergie. Dans une autre étude, il a été mis en évidence que la présence d'anticorps de type IgE dirigés contre au moins 1 des 3 épitopes (AA 123-132 sur la caséine  $\alpha$ S1, AA 171-180 sur la caséine  $\alpha$ S2, AA 155-164 sur la caséine  $\kappa$ ) permet d'identifier tous les patients présentant une persistance de l'APLV. Par ailleurs, cette même étude précise que les anticorps spécifiques de ces épitopes sont présents très tôt, permettant un diagnostic précoce d'allergie persistante au lait [28].

## E- Conclusion

L'essentiel dans le traitement de l'allergie au lait de vache est l'éviction absolue des protéines qu'il contient. Le régime d'éviction apaise les symptômes, préserve l'intégrité intestinale, prévient une absorption aberrante d'antigènes et rétablit l'équilibre de la réponse immunitaire humorale et cellulaire [72].

Le régime d'exclusion est facile à mener avant le début de la diversification alimentaire. En pratique on recommande de revenir à l'allaitement maternel exclusif, qui sera complété si besoin par un régime d'exclusion chez la mère en cas de troubles persistants.

Lorsqu'il n'est pas possible de continuer l'allaitement, on utilisera des hydrolysats poussés de protéines, plus souvent ceux à base de caséine dont les peptides résiduels ont un poids moléculaire inférieur à 1500 Daltons. Ces laits seront à bien différencier des laits HA à hydrolyse partielle qui ne doivent pas entrer dans le cadre du traitement de l'APLV. Les familles devront être prévenues de leur goût et de leur odeur prononcés qui pourront dans quelques cas être la cause d'un refus de la part de l'enfant.

En cas de persistance des troubles allergiques, pouvant révéler une allergie aux hydrolysats, on dispose d'une préparation à base d'acides aminés. Ce lait a un goût plus acceptable que les hydrolysats, mais son coût est très nettement supérieur. Il bénéficie d'une prise en charge pour le traitement de l'allergie aux hydrolysats après consultation ou hospitalisation dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée.

L'utilisation des laits alternatifs aux hydrolysats n'est pas conseillée. La place des préparations à base de soja est réduite du fait d'allergies associées aux protéines de soja et d'une trop grande concentration en phyto-oestrogènes. Les laits d'autres animaux (chèvre, brebis, jument...) ne sont pas recommandés en raison d'une réactivité croisée avec les protéines du lait de vache et/ou une inadéquation nutritionnelle. L'attention des parents devra être attirée sur les risques de carences nutritionnelles d'un régime mal suivi, insuffisamment surveillé ou non approprié.

Après l'âge de 6 mois le début de la diversification alimentaire va rendre le traitement diététique moins aisé et obligera à une surveillance accrue de la composition des aliments introduits afin d'éviter toute ingestion de protéines de lait de vache. La conduite à tenir chez un enfant allergique au lait doit envisager la prévention d'autres allergies alimentaires [65]. On insiste sur la nécessité d'une diversification progressive de l'alimentation : l'introduction des aliments contenant des protéines allergisantes devra être retardée.

La durée de ces traitements dépend de l'évolution naturelle et individuelle de l'APLV. Une tolérance immunitaire vis-à-vis des protéines du lait de vache s'acquiert généralement au cours de la deuxième année de vie. Le régime d'exclusion doit donc être poursuivi jusqu'à au moins 12 mois. C'est donc selon les cas vers 12 à 18 mois ou plus tardivement que des épreuves de réintroduction prudente au lait sont préconisées en milieu hospitalier, afin de vérifier si l'enfant a acquis une tolérance vis à vis du lait pour éviter de prolonger abusivement certains traitements et pouvoir autoriser un régime normal [91].

# Partie pratique

## **Introduction**

### **Definition d'APLV:**

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est une des allergies les plus fréquentes, entre 2 et 3% des nourrissons sont concernés. Il s'agit d'une réaction immunologique vis à vis d'une ou plusieurs protéines du lait. Cette réaction est à l'origine de symptômes variés: cutanés, digestifs et parfois respiratoires.

### **But de l'étude:**

Le but essentiel de notre étude est de préciser le profil épidémiologique-clinique des cas hospitalisés au niveau du service de pédiatrie B CHU Tlemcen durant la période allant du 16/11/2014 au 25/01/2017 présentant une allergie aux protéines de lait de vache.

### **Moyen:**

15 nourrissons présentant une allergie aux protéines de lait de vache dans une période de quatre ans, entre 2014 à 2017.

### **Objectif de l'étude :**

#### **-Objectif principal:**

Évaluation des cas présentant une APLV et son retentissement sur l'état général de ces mêmes cas hospitalisés au niveau du service de pédiatrie B CHU Tlemcen durant la période allant du 16/11/2014 au 25/01/2017

#### **- Objectifs secondaires:**

-Déterminer la fréquence d'hospitalisation des nourrissons présentant l'APLV au niveau du service de pédiatrie B CHU Tlemcen durant la période allant du 16/11/2014 au 25/01/2017

-Etudier le devenir à court terme des nourrissons présentant cette affection.

## **Matériels et méthodes:**

Ce travail sur l'allergie aux protéines du lait de vache, est une étude rétrospective, effectuée au service de pédiatrie B CHU TLEMCEM une période allant du 16/11/2014 au 25/01/2017.

L'étude a concerné 15 nourrissons, âgés de 2 à 23 mois et présentant des signes cliniques d'ALPV d'ordre digestifs associés ou non à des signes extradiigestifs avec atteinte de l'arbre respiratoire et/ou manifestations cutanées. La première étape pour retenir ces patients était d'analyser sur leurs dossiers médicaux les données de l'interrogatoire en précisant l'histoire clinique, les antécédents personnels et familiaux d'atopie, la date d'introduction du lait de vache et sa chronologie avec les symptômes ainsi l'analyse précise de cette symptomatologie.

Le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache est retenu après élimination de toutes autres causes sur les critères suivants:

- Apparition des symptômes après l'introduction du lait de vache.
- Disparition des signes après l'exclusion du lait de vache.
- Et/ou réapparition des symptômes à la réintroduction des protéines du lait de vache.

Au cours de ce travail, nous allons étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

## **Recueil des données à l'aide d'un questionnaire standardisé**

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé reprenant de manière exhaustive et systématique, pour chaque nourrisson suspect d'APLV, les différents points essentiels concernant l'histoire allergique.

## **Nous avons relevé pour chacun des nourrissons retenus pour l'étude:**

- Le nom et le prénom
- La date de naissance
- Le sexe
- Les antécédents personnels de prématurité et de reflux gastro-œsophagien (RGO)
- Les antécédents familiaux d'atopie, d'allergie alimentaire et d'APLV au premier degré (parents, frère ou sœur)

- l'apparition d'autres allergies que l'APLV
- La présence d'un allaitement maternel dans l'enfance
- L'âge d'introduction des PLV
- La date des premiers symptômes et la nature des différentes manifestations clinique
- Le délai entre 1ers symptômes, le 1ere consultation hospitalière et 1 ère dosage d'IgE spécifique

Les données du questionnaire ont été relevées sur une fiche individuelle pour chaque dossier médical et consignées dans le tableur Excel®

## ALPV: fiche d'exploitation

### Identité:

-Nom: -DE:  
-Age: -DS:  
-Sexe: -Provenance:  
-Fratrie: -Age de la mère:

### ATCD:

-Grossesse: suivie: oui/non

-Accouchement: \*AG: terme/premature \*medicalisé: oui /non  
\*voie: basse /haute \*A.V.E.U: -APGAR  
-Cri immédiat /retardé

-DPM: Bon / retard d'acquisition

-Alimentation: \*allaitement: -maternel:  age: -durée:  
-artificiel:  age -durée:  
\*diversification alimentaire: -age: ..... -qualité

-Vaccination:

-ATCD pathologiques: -atopie personnelle:..... -autres:.....

-ATCD familiaux atopiques: (fratrie, parents directs)

-ILV:  - asthme:   
-eczéma:  -autre:

## **Signes révélateurs:**

-Mode d'installation: -aigue:  - chronique:

-Motif d'hospitalisation:

-Age lors des troubles:

-Délai par rapport à l'introduction du lait de vache:

-Signes digestifs: \*vomissement:  \*anorexie:

\*diarrhées:  aigue /chronique /sanglante

\*ballonnement abdominal:  \*autres...

-Signes cutanés: \*urticaire:  \*érythème:

\*eczéma  \*autres...

-Signes respiratoires: \*asthme:  \*rhinite:

\*otite:  \*autres...

-Autres: \*oedème de Quincke:  \*malaise /choc:

\*stagnation pondérale:  \*autre...

## **Examen clinique:**

-Poids:  -Taille:  -PC:

-DHA:

-Examen abdominal:

-Examen cutané

: -Examen PP:

-Examen général:

## **Explorations paracliniques:**

-Tests cutanés: \*Prick test:

\*Patch test:

-dosage des IgE: \*totales:

\*spécifiques (RAST):

-NFS: -Hb: -GR:

-EO: -GB: -autres:

-Test immunologiques: \*Ac anti-PLV totaux:

\*Ac spécifiques: -antilactoglobuline:

-Anticaséine -autre:

-Etude de perméabilité intestinale:

-Biopsie intestinale:

-test de provocation orale:

-Autres:

- EEP:

-Ionogramme: -Protides: -calcémie: -autre:

-Parasitologie des selles:

- Rx poumon:

-autres:

**Traitement proposé:**

-Réhydratation parentérale:

-Régime d'exclusion:  -durée:

-Allaitement maternel:

-Nature des produits de substitution (hydrolysats) : - type : -durée :

-Autres recommandations:

**Evolution:**

-Immédiate: \*bonne:  -délai de disparition des Sx: \*complication:

-gain pondéral: \*autres

-A moyen terme: -Réintroduction des PLV: \*Age:

\*Réponse: -tolérance:

-échec:

-Malade perdu de vue:

- Recul:

# **Résultats & Discussion**

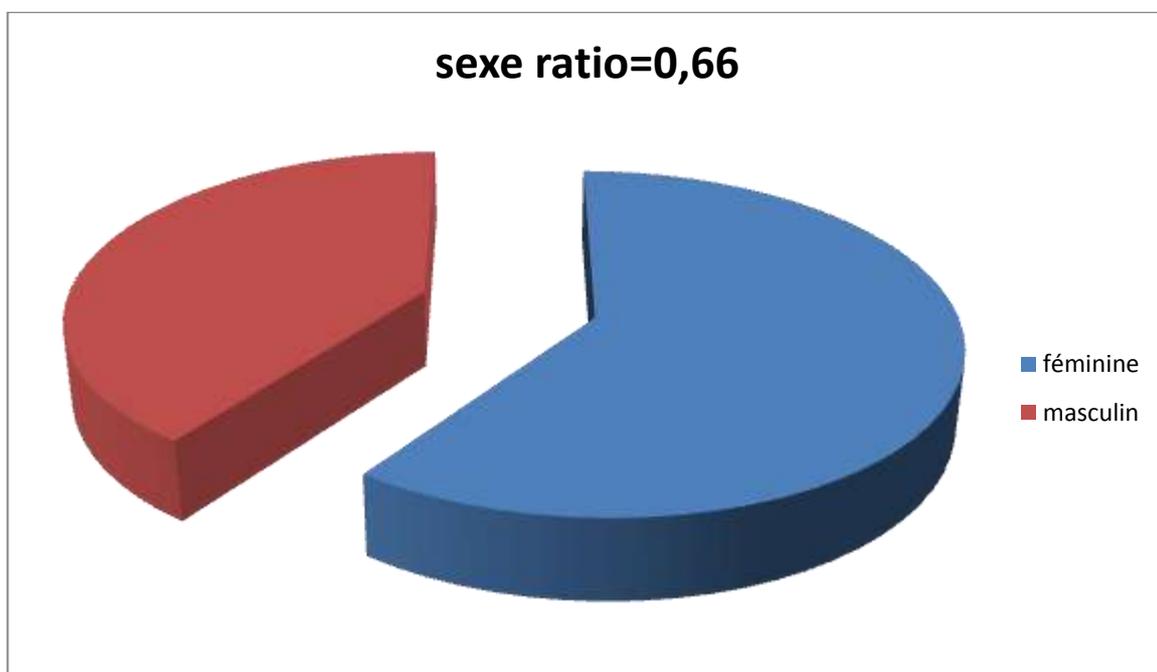
## Résultats:

### I-Aspects épidémiologiques:

#### 1 - Répartition en fonction du sexe:

Parmi les 15 cas d'APLV, on a dénombré 09 filles (60%), contre 06 garçons (40%).

Le sexe ratio était de 6H/9F (0.66).



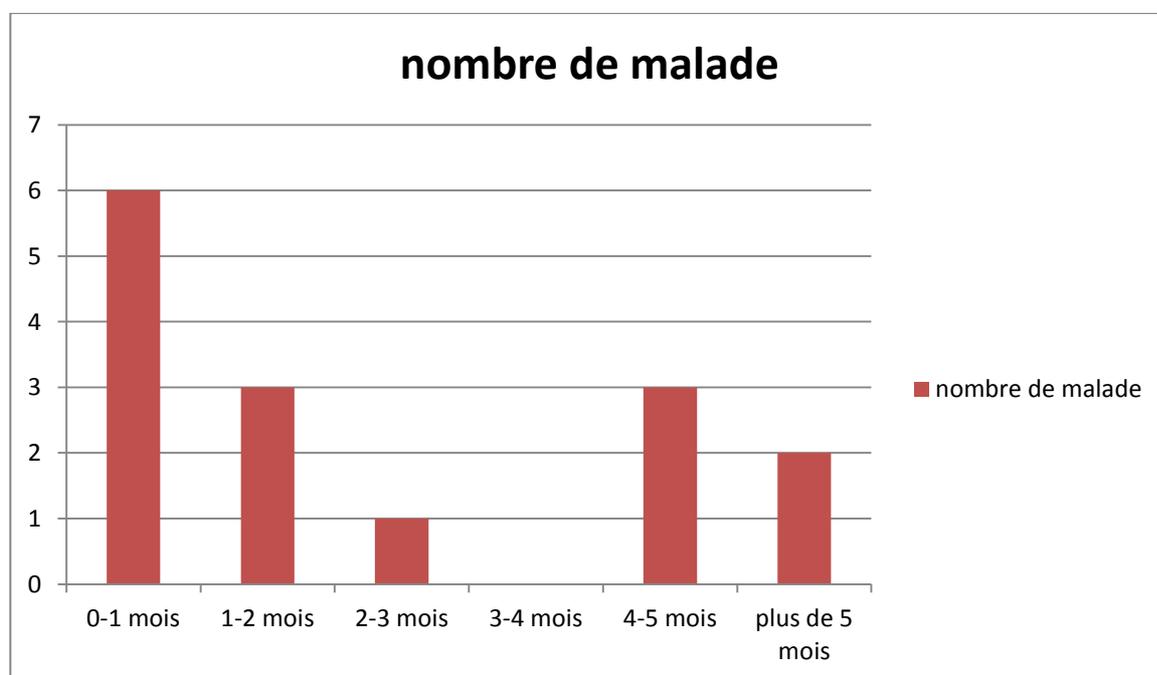
**Fig. 02:** Répartition selon le sexe

## 2-Réparation selon l'âge de début des troubles:

-La plupart des nourrissons atteints de l'APLV ont moins de trois mois 10cas, soit 67%.

-IL y a un pic de fréquence au cours de premier mois de vie 06 cas, soit 40%.

Nos résultats soulignent le caractère précoce de l'âge de début des signes cliniques, avec un âge moyen de 1 mois, ceci peut être expliqué par l'introduction du lait artificiel à un âge précoce.



**Fig. 04: Nombre de malade en fonction de l'âge**

### **3-Réparation selon le type d'allaitement:**

#### **a. Le mode de l'allaitement :**

Il s'agit du mode de l'allaitement dont bénéficiait l'enfant avant l'apparition de la symptomatologie d'ALPV. Dans notre étude aucun nourrisson n'a reçu un allaitement au sein strict prolongé.

#### **\*Allaitement maternel puis artificiel:**

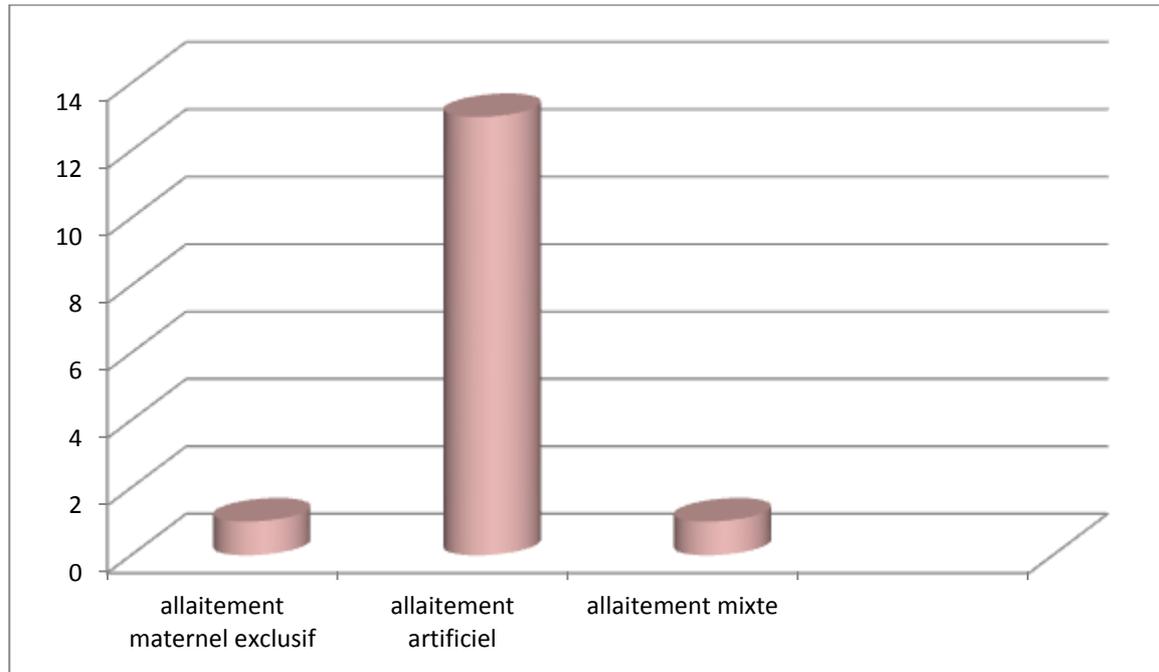
Dans notre série:

- 11 cas (soit 73%) sous allaitement maternel exclusif avant l'introduction du lait artificiel.
- 1cas (7%) sous allaitement mixte (allaitement maternel et artificiel).
- 1 cas (7%) sous allaitement maternel exclusive dès la naissance.

#### **\* Allaitement artificiel strict:**

Dans notre etude:

- 2 cas (soit 13%) sous allaitement artificiel strict depuis la naissance.
- L'âge moyen de début chez ces malades est précoce < 2 mois.



**Fig. 05: Répartition selon le type d'allaitement**

#### **4 -Diversification alimentaire:**

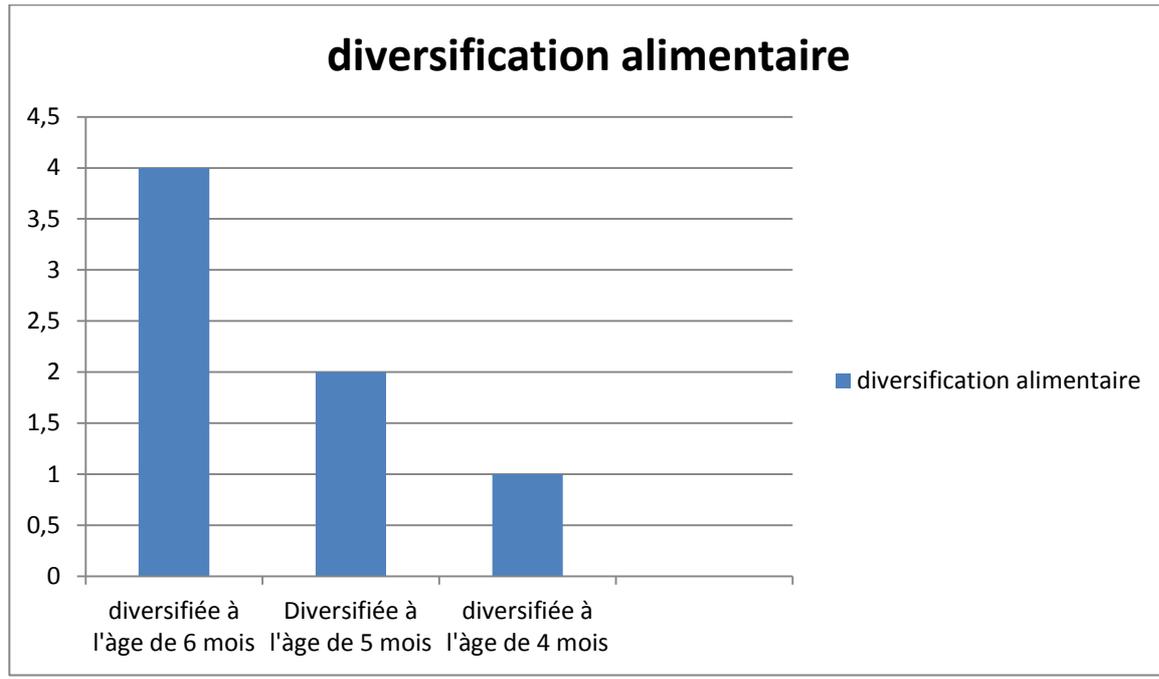
Dans notre série 7 nourrissons ont reçu une diversification alimentaire

La diversification alimentaire a concerné les nourrissons ages de plus de 3 mois (aucun nourrisson n'a reçu de diversification alimentaire avant l'âge de 3mois)

-4 cas ont reçu une alimentation diversifiée à l'âge de 6 mois.

-2 cas ont reçu une alimentation diversifiée à l'âge de 5 mois.

-1 cas ont reçu une alimentation diversifiée à l'âge de 4mois.

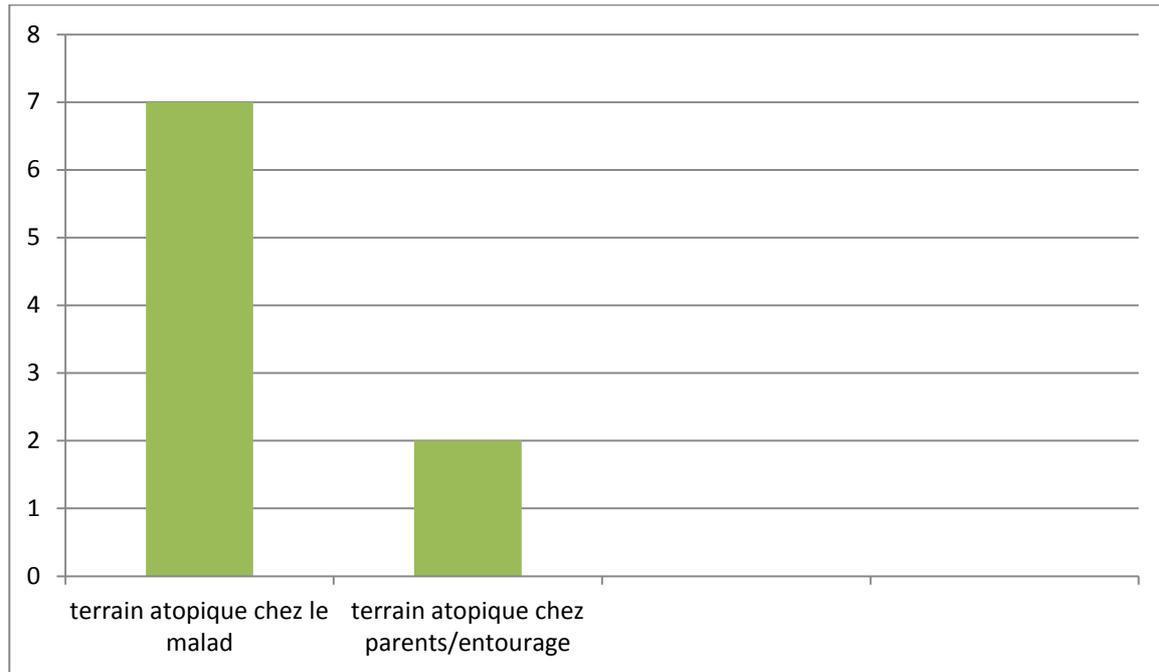


**Fig. 06: Répartition selon La diversification alimentaire**

### **5-Repartition selon le terrain :**

Dans notre étude

- la fréquence de l'atopie familiale est estimée à 13% (02 cas).
- Et l'atopie chez le malade est estimée à 47% (07 cas).



**Fig. 07: Répartition selon le terrain**

## **II- Données cliniques:**

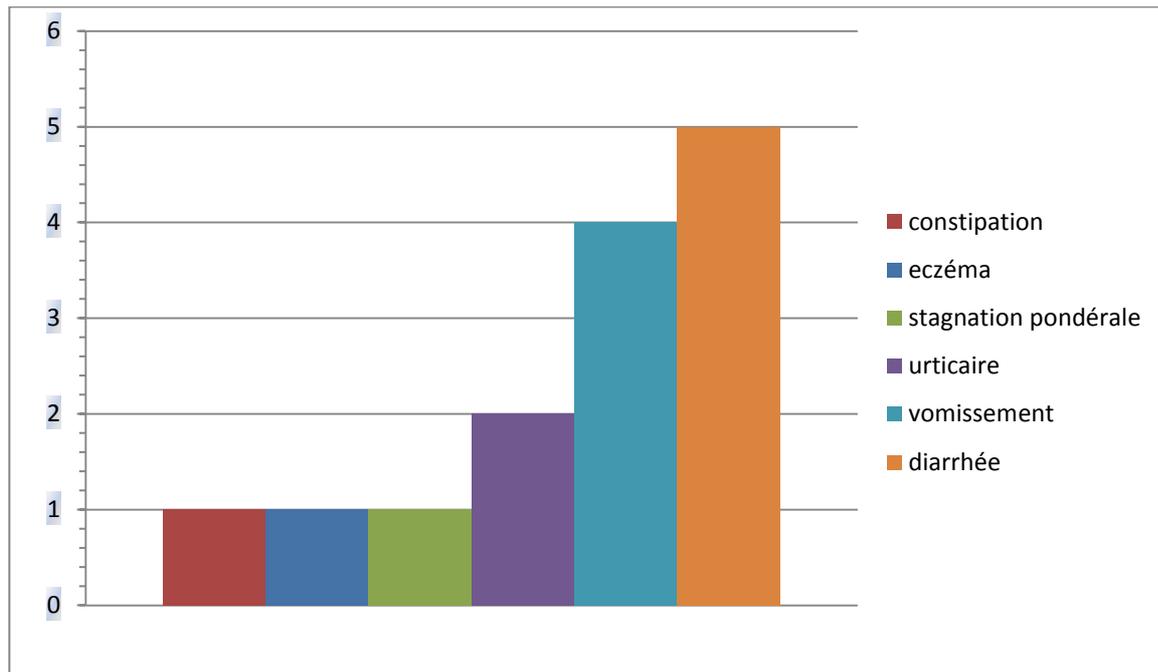
### **1-Répartition selon les signes cliniques :**

#### **A. Circonstances de découverte :**

Le diagnostic est souvent évoqué devant des signes digestifs (diarrhée, vomissement) ou parfois un eczéma, une Urticaire, stagnation pondérale, constipation, douleur abdominal. Dans notre étude :

On a remarqué que la plupart des nourrissons ont présenté en premier lieu des :

- Diarrhée : 05 cas.                      Vomissement : 04 cas.
- stagnation pondérale : 1cas            urticaire : 2cas
- l'eczéma et la constipation et la douleur abdo sont notées chacun chez 1 cas.



**Fig. 08: Répartition selon les signes cliniques**

### **III- Bilan paraclinique:**

#### **1. Hémogramme:**

Dans notre étude, l'hémogramme est pratiqué chez tous nos malades. Les résultats sont presents:

-Nous constatons que l'anémie est retrouvée dans 7cas (légère Hb=8- 11g/100ml)

-rarement sévère 1cas (sévere Hb<8g/100ml)

-absente Hb>12g/100ml: 2cas

#### **2. Bilan immunologique:**

##### **a. Dosage des IgE totaux :**

Dans notre série ce dosage a été effectué dans 2 cas

##### **b. IgE spécifiques :**

Dans notre série ce dosage a été effectué dans 8 cas

## **Discussion:**

### **1. Critiques de la méthode :**

Dans notre étude nous insistons sur trois points importants:

- Le caractère rétrospective de l'étude.
- Certains nourrissons réadressés à leurs pédiatres traitants, d'où les renseignements évolutifs sont insuffisants et donc ils sont étudiés seulement dans les dossiers où ils sont mentionnés, ce qui explique le nombre total différents entre les paramètres analysés.
- Les dossiers retenus dans notre étude ne répondent pas à tous les critères de diagnostic adaptés par les instituts internationaux à savoir: [109].
  - Manifestations cliniques de type réargéniques évidentes, notées dans les suites immédiates (moins de 6 heures) de la prise d'aliments contenant des protéines du lait de vache pour les ALPV IgE dépendantes ou survenue de manifestations cliniques évocatrices : hémorragie digestive pour les ALPV de type III, diarrhée chronique, syndrome de malabsorption pour les ALPV de type IV.
  - Concentration sérique IgE totales supérieur à 20 UI/ml.
  - Effets favorables immédiats de l'éviction de protéines du lait de vache.
  - Tests de réintroduction des protéines du lait de vache entraînant la reproduction immédiate de troubles cliniques identiques après 2 à 21 jours d'exclusion.
  - Tests cutanés d'allergie (PRICK-TESTS pour formes immédiates et PATCHS-TESTS pour les formes retardées) positifs.
  - Biopsies gastriques ou/ou grêliques et/ou sigmoïdiennes révélant des lésions évocatrices de type gastrite, atrophie villositaire totale ou subtotale ou partielle.

## **2-réparation selon le sexe:**

L'ALPV semble toucher les deux sexes. On remarque une légère prédominance féminine dans notre étude mais elle reste insignifiante comme dans la littérature nous ne retrouvons pas de relation entre le sexe et l'APLV.

## **3-Repartition selon l'âge de début des troubles:**

L'ALPV peut se révéler sous les différentes formes cliniques de l'allergie alimentaire. Le délai d'apparition des symptômes est variable, allant de quelques heures à plusieurs jours. En effet, les caractéristiques cliniques de l'ALPV sont liées à son mécanisme physiologique. En général, les formes IgE médiées donnent des réactions immédiates et les non IgE médiées des réactions semi-retardées ou retardées [6, 41].

L'ALPV se manifeste précocement, souvent avant l'âge de 6 mois. Les signes cliniques sont majoritairement digestifs, mais on retrouve également des manifestations extra-digestives (cutanées, respiratoires, générales). Le tableau le plus classique est celui d'une urticaire aigüe survenant chez un nourrisson allaité, peu de temps après le sevrage.

Tous ces symptômes évoqués peuvent coexister chez un même malade, et les formes aigüe et chronique peuvent se succéder [7,42].

### **1. Age d'apparition des troubles :**

Les symptômes apparaissent généralement durant les premières semaines ou premier mois de la vie, lors de la première ingestion du lait de vache ; le plus souvent au cours des trois ou quatre semaines qui succèdent à une alimentation artificielle, qu'elle ait été instituée dès la naissance ou après un allaitement maternel [6].

L'ALPV se manifeste dans 96% des cas avant l'âge de 1 an, dont 30% dans le premier mois, 60% dans le premier mois et 60% dans les deux mois suivants. Le temps nécessaire à la sensibilisation est en général de 2 à 8 semaines. Cependant des manifestations peuvent survenir dès le premier biberon lors d'une sensibilisation antérieure [2].

L'âge moyen de nos patients est de 5 mois (2 à 23 mois), mais la fréquence est de plus en plus augmentée chez les petits nourrissons du fait de l'introduction précoce des PLV, ces nourrissons ont été exposés très tôt à des stimulations antigéniques. A l'âge précoce la muqueuse intestinale est très perméable aux macromolécules antigéniques du fait d'une immaturité digestive et immunologique.

Dans notre série on note que la plupart de nos malades ont moins de six mois (10 cas) avec un pic de fréquence au cours du premier mois (6 cas).

Nos résultats soulignent le caractère précoce de l'âge de début des signes cliniques, avec un âge moyen de 1 mois.

## **4-Repartition selon le type d'allaitement:**

### **a. Mode de l'allaitement:**

Les données de la littérature montrent que l'allaitement maternel des premiers mois de vie retarde, mais n'empêche pas le développement d'une APLV ultérieure, ainsi de nombreuses publications

confortent le rôle de l'allaitement au sein dans la diminution du risque allergique [56]. Une étude de A. Ghadi et F. Rancé portant sur 160 cas montre que la moitié des enfants qui n'a jamais été allaitée, est sensibilisée, 68 % de ceux qui ont été allaités moins de quatre mois le sont et seulement 31% de ceux qui ont été allaités plus de 12 mois sont sensibilisés [53]. Une revue de la littérature analysant 132 articles est également en faveur d'une protection de l'atopie par l'allaitement [60].

Cependant, Si nombre de publications confortent le rôle de l'allaitement au sein dans la diminution du risque allergique, plusieurs études analysant l'effet d'un allaitement prolongé ne le confirment pas [56]. L'APLV est aussi susceptible de se déclarer chez 2,1 % des enfants allaités, qu'il s'agisse d'une allergie aux molécules lactées bovines transmises par le lait de la mère ou d'une adjonction précoce de lait, qui augmente de 1,5 le risque relatif d'APLV ultérieure [61].

Malgré les discordances des résultats de ces études, l'allaitement maternel reste recommandé, notamment pour toutes ses qualités et propriétés immunologiques [62], il fait donc l'objet d'une recommandation unanime dans la prévention de l'allergie alimentaire de la part des comités nord-américains et européens qui se sont exprimés sur ce sujet; le comité nord-américain recommandant une durée l'allaitement plus longue 6 mois contre 4/6 mois pour le comité de nutrition de l'ESPGHAN [56].

Dans notre série, l'étude du mode de l'allaitement a montré que 2 nourrissons n'ont jamais reçu d'allaitement maternel et le lait artificiel est introduit précocement responsable de l'apparition de manifestations cliniques de l'ALPV.

Au terme de notre enquête, on réalise aussi que l'âge moyen d'apparition des manifestations d'ALPV est précoce chez les nourrissons ayant reçu un allaitement artificiel strict par rapport à ceux qui ont bénéficié d'un allaitement maternel avant ou pendant l'introduction des PLV, ceci concorde avec ces données de la littérature.

Dans notre contexte, il faut donc renforcer la promotion de l'allaitement maternel et différer l'introduction de laits artificiels.

## **5-Repartition selon le terrain:**

Le terrain atopique familial est un des éléments les plus prédictifs de l'ALPV [32]. La notion de terrain atopique familial augmente d'un facteur de 10 à 20 les risques d'allergie aux PLV chez le nourrisson [52].

Le risque de manifestations allergiques augmente en fonction du nombre de parents atteints. En effet, lorsqu'un parent présente une allergie, le risque de développer une allergie alimentaire pour l'enfant est 2 fois plus grand que pour celui dont les parents ne présentent aucune allergie. Dans le cas où les deux parents sont allergiques, il y a alors 4 à 6 fois plus de risque [31], et 7 fois plus s'ils présentent la même forme clinique [12].

Dans notre étude, la fréquence de l'atopie familiale est estimée à 13% (2 cas), ainsi cette fréquence est très diversement appréciée, elle va de 10 à 70% selon les critères retenus [52]. On retrouve en effet, jusqu'à 70% de cas atteints d'ALPV dont les ascendants sont atopiques dans une étude de Jakobsson et Limberg [45], 42% dans le travail de Minford et Coll [54], 67% dans la série de Ghisolfi et Olives [47], 50% dans l'étude de Navarro et Cézard [55].

Dans la littérature, cette atopie familiale s'exprime essentiellement par de l'eczéma, de l'urticaire, de l'asthme, des rhinites spasmodiques saisonnières, des réactions médicamenteuses, beaucoup plus que par des réactions digestives [53].

Cliniquement, dans notre étude cette atopie familiale s'exprime chez le premier cas par un asthme chez le frère, et dans le deuxième cas par un asthme chez le père.

Il est nécessaire de mettre au point une stratégie de reconnaissance des enfants à risque, permettant, ainsi, un diagnostic précoce afin de pouvoir mettre en œuvre les mesures appropriées pour la prévention du risque allergique, ou le traitement précoce des manifestations allergiques.

## **6-Repartition selon les signes cliniques:**

### **1-Manifestations digestives:**

Ce sont les manifestations les plus fréquemment rencontrées dans l'ALPV, elles représentent 50 à 80% des cas. Elles peuvent s'exprimer de façon aiguë juste après la prise de biberon, ou de façon chronique rendant le diagnostic plus difficile [7, 33].

#### **a) Les formes aiguës :**

Ce sont principalement des réactions d'hypersensibilité immédiates, faisant intervenir les IgE. Les symptômes surviennent 1 à 2 heures après l'ingestion du lait. On observe des nausées, des douleurs abdominales et des vomissements qui sont souvent associés à des diarrhées [33].

La diarrhée est le plus fréquent des signes digestifs, elle est souvent inaugurale de l'ALPV. Son expression est variable, elle peut être brutale, liquide voir sanglante pouvant s'accompagner de météorisme abdominal ou bien simplement abondante et molle ou pâteuse.

Les vomissements font partie des symptômes habituellement retrouvés, ils précèdent la diarrhée dans 25% des cas. Ils sont essentiellement en jet, plus au moins abondants.

Ces deux symptômes peuvent s'accompagner par des douleurs abdominales exacerbées [12, 42]. Lorsque les symptômes sont sévères, ils peuvent mener à une déshydratation avec hypotension voir acidose, mais sans contexte fébrile [2].

#### **b) Les formes chroniques :**

Ici les réactions ne font pas intervenir les IgE. Ce sont des manifestations à forme retardée ou semi-retardée très variées. Ces formes sont souvent insidieuses et le diagnostic d'ALPV est fréquemment tardif car l'incrimination des protéines du lait de vache ne se fait pas toujours de façon évidente [33]. On distingue les manifestations suivantes:

##### **-L'entéropathie aux protéines du lait de vache:**

C'est une forme classique mais sa fréquence diminue depuis quelques années. Le délai d'apparition des symptômes varie de plusieurs jours à plusieurs semaines. Elle se manifeste par une diarrhée d'installation progressive, associée à un ralentissement de la croissance staturo-pondérale du fait de l'installation d'une malabsorption, par un ballonnement abdominal et des vomissements. Ce tableau clinique peut évoquer une maladie cœliaque.

La biopsie de la muqueuse intestinale montre une atrophie villositaire totale ou partielle. Les IgE sont normales, par contre on peut observer des IgG ou des IgA anti protéines du lait de vache et une réactivité lymphocytaire.

Sous régime d'exclusion, les troubles s'améliorent progressivement mais la tolérance aux protéines du lait de vache n'est généralement acquise qu'après l'âge de 18 mois [2,12].

##### **- Les coliques:**

Elles surviennent chez le nourrisson de moins de quatre mois. Il s'agit de pleurs intenses, d'agitation et **de météorisme. Les signes disparaissent après éviction du lait de l'alimentation de l'enfant ou de la mère** si celle-ci allaite [2].

##### **-La gastro-entérite à éosinophiles:**

Les muqueuses et les sous muqueuses digestives sont nettement infiltrées par les éosinophiles qui présentent des signes de dégranulation et d'activation. Le tableau clinique peut évoquer ceux précédemment décrits : on retrouve des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, un

retard de croissance et généralement des signes de gastrite et d'œsophagite. Le diagnostic repose sur la biopsie de la muqueuse gastrique ou duodénale révélant la présence des éosinophiles.

Le régime d'éviction du lait de vache est efficace dans 50% et seulement après un délai de 3 à 8 semaines [2,12].

#### **- La constipation:**

La constipation chronique est un tableau récemment décrit dans l'ALPV. Elle pourrait être évoquée dans 68% des cas d'enfants suivis pour une constipation résistante au traitement médical.

Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni d'anémie, ni de vomissements. On observe des rectorragies constantes, une inflammation anale et un érythème périanal.

Deux hypothèses de mécanisme ont été émises pour expliquer ce tableau clinique. Tout d'abord l'association d'une vascularite à des complexes immuns circulants à une inflammation du sphincter anal serait responsable de fissurations douloureuses lors de la défécation entrainerait une rétention des matières par le patient à l'origine de fécalomes. La présence d'IgG et/ou d'IgA au sein de ces complexes à des taux pathologiques est un témoin de l'hypersensibilité alimentaire probable. La deuxième hypothèse explicative est résumée par un ralentissement du péristaltisme intestinal et un retard de la vidange gastrique par l'action des protéines du lait de vache.

Seul un test d'éviction-réintroduction du lait de vache permet de confirmer le diagnostic [2, 12, 43].

L'ALPV est caractérisée, donc, par un polymorphisme atypique où la diarrhée constitue le symptôme digestif majeur dans la plupart des séries, avec des taux allant de 26% [71], 74% [49], 83% [12], 50 à 90% [55] et même 100% des cas [72,73 ,57].

Dans notre série, elle représente 33 % ( 5 cas).

Cette diarrhée est d'aspect très variable, depuis la diarrhée brutale, explosive, liquide voire sanglante, éventuellement accompagnée de geignements douloureux et de météorisme abdominal, jusqu'à des selles simplement abondantes et molles ou pâteuses

Les vomissements constituent le deuxième grand symptôme digestif après la diarrhée, observés dans un pourcentage des cas allant de 51% [71], 78% [12], 80% [57],

Dans notre série 27%(4cas)

Les autres manifestations digestives sont moins fréquentes, l'anorexie ou refus de tétée (15%), est parfois liée aux douleurs abdominales qui interrompent la prise du biberon. Le météorisme abdominal (15%) ainsi que les geignements douloureux (10%) sont accompagnés éventuellement de diarrhées mais peuvent parfois dominer le tableau clinique.

En conclusion, les manifestations digestives les plus fréquemment retrouvées sont les diarrhées et les vomissements. Les autres symptômes sont plus rares et il est plus difficile de les lier à une ALPV.

#### **a) Manifestations cutanées:**

Elles représentent 10 à 39% des cas, et s'expriment essentiellement sous la forme d'une dermatite atopique qui est généralement sévère et à début précoce. L'ALPV pourrait atteindre 50 à 70% des enfants ayant une dermatite atopique [7, 33, 41]

La dermatite atopique, encore appelée eczéma constitutionnel, débute chez le nourrisson à partir de 3 mois. L'éruption prédomine à la face, au niveau des joues et s'étend au niveau des plis et des membres. On retrouve les signes d'un eczéma aigu: érythème, vésicules, suintement, croûtes. Une sécheresse cutanée est fréquente et permanente et le prurit est constant et intense, entraînant des lésions de grattage. Plus la dermatite atopique débute tôt et plus les lésions cutanées seront sévères [33, 44, 45].

La dermatite atopique est souvent associée à des troubles digestifs et des signes respiratoires. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, l'allergie alimentaire est rarement retrouvée [2, 33].

D'autres manifestations cutanées sont décrites comme l'urticaire et l'angio-œdème, elles pourraient représenter 15% des formes cliniques de l'ALPV. L'urticaire est rarement chronique, il se manifeste plutôt sous la forme aiguë, et l'angio-œdème touche les lèvres, les paupières ou le larynx. Ce sont des manifestations classiques de l'allergie immédiate IgE dépendante, évoquant facilement le diagnostic [2].

Dans notre série: on a noté 01 cas de dermatite atopique chez un nourrisson de 3 mois.  
D'autres manifestations cutanées sont décrites comme l'urticaire 2 cas

#### **b) Manifestations respiratoires :**

Elles sont relativement rares, car ces symptômes sont souvent liés aux pneumallergènes. Elles surviennent dans 19% des cas. On peut retrouver une rhinite, un asthme et une toux chronique. Cependant il est important de penser à rechercher une ALPV lorsqu'un nourrisson présente un asthme.

L'asthme par ALPV est de diagnostic difficile, son existence associée à l'allergie alimentaire révèle un facteur de risque d'anaphylaxie [7, 33, 41].

Dans notre étude, les manifestations respiratoires sont retrouvées dans 0 cas.

Donc, la relation entre ces manifestations respiratoires et l'ALPV reste difficile à affirmer.

#### **Conclusion:**

L'ALPV est responsable de très vaste symptomatologie chez le nourrisson, les réactions gastro-intestinales aiguës étant les plus fréquentes, elles sont avec le choc anaphylactique facile à mettre en relation avec cette pathologie. En revanche, les manifestations cliniques plus tardives comme les symptômes digestifs chroniques, les signes cutanés ou respiratoires, sont moins courants et plus difficiles à mettre en relation avec une ALPV. D'où l'intérêt d'établir un diagnostic rapidement par des méthodes précises en vue d'instaurer le traitement le plus tôt possible.

D'après cette étude comparative on peut remarquer que selon les données de la littérature et selon notre étude que la diarrhée et les vomissements sont au premier lieu, alors que les autres manifestations digestives (anorexie, ballonnement abdominal, hypotrophie) ne sont pas constantes. Quant aux manifestations extradigestives cutanées ou respiratoires sont moins fréquentes

# **RESUME :**

## **Résumé:**

**INTRODUCTION:** L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est une des allergies les plus fréquentes, entre 2 et 3% des nourrissons sont concernés. Il s'agit d'une réaction immunologique vis à vis d'une ou plusieurs protéines du lait.

**Objectif:** Évaluation des cas présentant une APLV et son retentissement sur l'état général de ces mêmes cas hospitalisés au niveau du service de pédiatrie B. Les objectifs secondaires sont de déterminer la fréquence d'hospitalisation des nourrissons présentant l'APLV au niveau du service de pédiatrie B.

**Méthodes:** Notre travail est une étude rétrospective concernant 15 cas d'ALPV colligés au service de pédiatrie B du CHU tlemcen, sur une période allant du 16/11/2014 au 25/01/2017.

### **Résultats:**

L'âge de nos malades varie de 2 mois à 23 mois avec un âge moyen de 11 mois 6 cas.

Le délai de la consultation est le plus souvent tardif (Une moyenne de 4 semaines).

La maladie touche les 2 sexes, avec une légère prédominance féminine 60% des cas (Sexe-ratio 0,66).

Notion d'atopie a été notée dans 13% (2 cas).

La diarrhée a constitué le principal signe révélateur dans 33% (5 cas), avec les vomissements 27% (4 cas). Quant aux manifestations extra-digestives cutanées ou respiratoires sont retrouvées dans 20% (3 cas).

Allaitement maternel exclusif avant l'introduction du lait artificiel le principal signe révélateur dans 73% (11 cas), allaitement mixte (allaitement maternel et artificiel) 7% (1 cas), allaitement maternel exclusif dès la naissance 7% (1 cas), allaitement artificiel strict depuis la naissance 13% (2 cas).

Tous nos malades ont été mis sous régime d'exclusion avec remplacement par des hydrolysats de protéines, jusqu'à l'âge de 1 à 2 ans, période au cours de laquelle s'acquiert généralement une immunotolérance.

**Conclusion:** L'ALPV fait partie des allergies les plus fréquentes chez le nourrisson, il faut renforcer la promotion de l'allaitement maternel et différer l'introduction de laits artificiels.

## **Summary:**

**INTRODUCTION:** Allergy to cow's milk proteins (APLV) is one of the most frequent allergies, between 2 and 3% of infants are concerned. It is an immunological reaction to one or more proteins milk. The objective of our study is to determine the frequency of hospitalization of infants with the APLV in the pediatric department B.

**METHODS:** Our work is a retrospective study of 15 cases of ALPV collected in the Pediatric B department of the Tlemcen Hospital, over a period from 16/11/2014 to 25/01/2017.

**Results:** The age of our patients varies from 2 months to 23 months with an average age of 1 month 6 cases. The consultation period is usually late (an average of 4 weeks). The disease affects both sexes, with a slight female predominance 60% of the cases (Sex-ratio 0, 66). Concept of atopy was noted in 13% (2 cases). Diarrhea was the main sign in 33% (5 cases), with vomiting 27% (4 cases). As for the extra-digestive manifestations cutaneous or respiratory are found in 20% (3 cases). 7% (1 case), exclusive breastfeeding from birth 7% (1 case), strict artificial breastfeeding 7% (1 case), exclusive breastfeeding prior to the introduction of artificial milk since birth 13% (2 cases). All our patients were placed under an exclusion regimen with replacement of protein hydrolysates up to the age of 1 to 2 years, during which immunotolerance is generally acquired.

**CONCLUSION:** ALPV is one of the most common allergies in infants, the promotion of breastfeeding should be strengthened and the introduction of artificial milks should be delayed.

# Conclusion

L'APLV se définit comme une hypersensibilité immunologique aux protéines lactées bovines. Elle fait partie des allergies les plus fréquentes chez le nourrisson. Elle touche 2 à 3% des enfants entre la naissance et 2 ans. On a observé ces dernières années une augmentation du nombre de cas d'APLV et d'allergies alimentaires en général. Cette augmentation est très probablement multi-factorielle : pollution, habitudes alimentaires, industries agro- alimentaires, diminution de l'allaitement maternel, flore intestinale...

Les antécédents familiaux d'atopie sont un des principaux facteurs de risques de développement d'allergies alimentaires. Cette prédisposition est amplifiée par l'immatunité digestive et immunologique du nourrisson qui aura plus de risque de devenir allergique aux protéines du lait de vache (dont les plus courantes sont : la  $\beta$ -lactoglobuline, les caséines et l' $\alpha$ -lactalbumine). De plus, il est très exposé à ces protéines du fait de son alimentation exclusivement lactée durant les premiers mois de sa vie.

L'APLV s'exprime de façon très variable, ses manifestations cliniques et ses mécanismes d'apparition peuvent se traduire manière très différentes d'un cas à l'autre. Cette variabilité clinique est souvent responsable de la difficulté à établir le diagnostic de façon précoce. Les manifestations digestives et cutanées sont les plus fréquemment rencontrées. Le diagnostic comporte différentes étapes, dont l'interrogatoire qui reste l'étape indispensable, et le test de provocation orale qui en apporte la certitude. Le diagnostic pourra être complété par des tests cutanés spécifiques et/ou des dosages d'IgE spécifiques.

La prise en charge de l'APLV s'effectue en deux temps : soit l'enfant a un risque important de développer une APLV, dans ce cas seront mises en place des mesures de prévention primaire ; soit une APLV a été diagnostiquée avec certitude chez le nouveau-né, alors débutera la prévention secondaire (traitement).

Les mesures de prévention primaires ne sont pas toujours simples à appliquer du fait qu'elles doivent être adaptées à chaque cas. Ces mesures seront recommandées en fonction du risque qu'aura l'enfant de développer une APLV.

C'est l'allaitement maternel qui est conseillé en premier lieu, car il apporte tous les éléments nécessaires à la maturation du nourrisson. L'intérêt d'un régime d'exclusion des

Protéines du lait de vache chez la mère lors de la grossesse et de l'allaitement est discuté. Les bénéfices et les risques doivent être précisément étudiés, ce type de régime ne devra pas être réalisé sans un suivi médical. La mise en route d'un régime d'exclusion doit toujours être validée dans son indication et dans son efficacité. Il faudra s'assurer de l'absence de carences nutritionnelles induites.

En remplacement de l'allaitement il sera vivement conseillé d'avoir recours à un lait HA jusqu'à l'âge de 6 mois, où doit être débutée la diversification alimentaire. Celle-ci aura volontairement été retardée à 6 mois, et les aliments les plus allergisants (oeuf, poisson, kiwi, soja, arachide...) seront introduits plus tardivement.

La prévention de l'APLV pourra être envisagée aussi grâce au recours aux probiotiques, qui constitueraient une nouvelle approche par leur action bénéfique sur la production d'IgA. Les probiotiques s'avèrent également efficaces dans le traitement des allergies.

En cas d'APLV, le traitement de base est l'exclusion de toute protéine du lait de vache. Ici l'allaitement est aussi préconisé, et dans les autres cas ce sont les hydrolysats poussés de protéines qui sont à utiliser. Bien qu'elle soit rare l'allergie aux hydrolysats existe et seul un lait à base d'acides aminés sera efficace dans ce cas.

Le régime alimentaire de l'enfant devra être surveillé de près lors de la diversification alimentaire, qui devra ici aussi être retardée à 6 mois. Mais les contraintes diététiques liées à ce régime sont de courte durée, car dans la majorité des cas l'APLV guérit spontanément avant l'âge de 2 ans. La réintroduction du lait est généralement envisagée à partir d'un an, et il peut être possible en cas d'échec de suivre des protocoles de désensibilisation

# Bibliographie

1. Molkhov P. Epidémiologie de l'allergie alimentaire. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, 249-253.
2. Guénard-Bilbault L., Moneret-Vautrin DA. Allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2003, 16, 36-43.
3. Dubuisson C., La Veille S. Martin A. Allergies alimentaires: Etat des lieux et propositions d'orientation, Janvier 2002. Disponible sur web : [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/pol\\_nutri3322.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/pol_nutri3322.pdf)
4. Rancé F., Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève: Médecine et hygiène, Médecine et enfance, 2000, 2-157.
5. Ancellin R., Berta JL., Dubuisson C., La Veille S., Martin A. Allergies alimentaires : connaissances, clinique et prévention, Janvier 2004. Disponible sur web : [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/actions42\\_allergies.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/actions42_allergies.pdf)
6. Paupé J., Scheinmann P., De Blic J. Allergologie pédiatrique. 2e édition. Paris: Médecine-science, Flammarion, 1994, 7-471.
7. Rancé F. Allergie aux protéines du lait de vache, 2003. Disponible sur web : <http://www.allergienet.com/lait-vache-allergie.html>
8. Rancé F. Prise en charge et prévention des allergies alimentaires de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, 273-277.
9. Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte. CICBAA. Disponible sur web : [http://www.cicbaa.org/pages\\_fr/info\\_utiles/infos.html](http://www.cicbaa.org/pages_fr/info_utiles/infos.html)
10. Ferry M. L'allergie au lait de vache n'est pas toujours une maladie transitoire! Le quotidien du médecin, 2001, 6884.
11. Faber C. De nouvelles données sur l'allergie aux protéines du lait de vache. Le quotidien du médecin, 2005, 7686.
12. Morali A. Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie. Revue française des laboratoires, 2004, 363, 47-55.
13. Exl BM., Fritsché R. Cow's milk protein allergy and possible means for its prevention. Nutrition, 2001, 17, 642-651.
14. Le lait, 2005. Disponible sur web : <http://www.abcallergie.com/lait.las>.
15. Rancé F., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin DA. Allergènes alimentaires de l'enfant. Archives pédiatrie, 1999, 6 suppl 1, 61-66.
16. Rigaud D. L'intestin un prodige d'adaptation. Objectif nutrition, 2003, 67. Disponible sur web : [http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif\\_nutrition/067/index.php](http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif_nutrition/067/index.php)

17. Caron A. Allergie alimentaire et digestive, 1995. Disponible sur web : <http://www.allerg.qc.ca/allalimetdig.htm>.
18. Catala M., André JM., Poirier J. Histologie: organes, systèmes et appareils, 2005. Disponible sur web : <http://www.chups.jussieu.fr/>
19. Heyman M. Evaluation of the impact of food technologie on the allergenicity of cow's milk proteins. Proceedings of the nutrition society, 1999, 58, 587-592.
20. Les différents mécanismes immunologiques mis en œuvre au cours de la réponse allergique. Direction des sciences et du vivant, 2005. Disponible sur web : <http://www.wdsv.cea.fr/thema/hla2/allerg3.htm>
21. Classification immunologique des réactions d'hypersensibilité aux médicaments de Gell et Coombs. Disponible sur web : [http://www.esculape.com/generale/allergie\\_penicilline1.html](http://www.esculape.com/generale/allergie_penicilline1.html).
22. Duché JC., Barré J. Le test de transformation lymphocytaire ou test de prolifération lymphocytaire. Document pour le médecin du travail, 2005, 103, 323-326. Disponible sur web : <http://www.inrs.fr>
23. Bischoff S., Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. Current opinion in gastroenterology, 2004, 20(2), 156-161.
24. Prioult G. Effet des probiotiques sur l'induction et le maintien de la tolérance orale à la  $\beta$ -lactoglobuline chez la souris et étude de leurs mécanismes d'action, 2003. Disponible sur web : <http://www.theses.ulaval.ca/2003/21356/21356.html>
25. Wandalsen G. The different spectra of cow's milk allergy. Jornal de pediatria, 2003, 79, 561-562.
26. Qu'est ce que le lait? Université Libre de Bruxelles, 2005. Disponible sur web : <http://www.ulb.ac.be/sciences/cudec/LaitComposition.html>.
27. Auriol P. Fiche pratique, l'allergie au lait de vache. Disponible sur web : <http://www.weballergies.com/fiches/lait.html>.
28. Noormahomed MT., Bourrier T., Albertini M., Boutte P. La persistance de l'allergie au lait de vache à propos de 20 cas. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003, 43, 314-321.
29. Berrocal R. Produits alimentaires intermédiaires: dérivés laitiers, 2000. Disponible sur web: <http://www.ensaia.u-nancy.fr/News/laitsante/index.html>
30. Allergie alimentaire du nourrisson et de l'enfant: les mécanismes physiopathologiques. Disponible sur web : [http://www.egora.fr/html/FMC/Allergologie/all\\_alim\\_nrs\\_enf/francais/PPa.htm](http://www.egora.fr/html/FMC/Allergologie/all_alim_nrs_enf/francais/PPa.htm)
31. Références sur l'allergie et l'intolérance alimentaire. Disponible sur web : [http://www.eufic.org/fr/quickfacts/food\\_allergy.htm#341](http://www.eufic.org/fr/quickfacts/food_allergy.htm#341)

32. Lauener R., Eigenmann P. La "marche allergique". Un déficit pour les pédiatres, 2002.  
Disponible sur web :  
<http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol12/n2/almarsch-fr.htm>
33. Dupont C., De Boissieu D. Lait et atopie. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2002, 42, 574-582.
34. Schmitz J. L'alimentation du nourrisson et la prévention de l'allergie, 2000. Disponible sur web : <http://users.swing.be/carrefour.naissance/Articles/AM/allergie.htm>
35. Heinrich J., Bolte G., Hölscher B., Douwes J., Lehmann I., Fahlbusch B., Bischof W., Weiss M., Borte M., Wichmann HE. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total Immunoglobulin E in cord blood of neonates. European respiratory journal, 2002, 20, 617-623.
36. Les allergies alimentaires et la dermatite atopique, 2005. Disponible sur web :  
[http://www.lasante.be/dossiers/alergie\\_et\\_derma\\_atopiq.htm](http://www.lasante.be/dossiers/alergie_et_derma_atopiq.htm)
37. Friedman N., Zeiger R. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. Journal of allergy and clinical immunology, 2005, 115(6), 1238-1248.
38. Pham Thi TN., De Blic J., Paty E., Scheinmann P. Contacts allergéniques précoces et développement des allergies. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2004, 44, 245-250.
39. Boggs W. Increased risk of cow milk allergy after cesarean delivery. Allergy, 2005, 60, 1172-1173.
40. El Hassani A., Michaud L., Chartier A., Penel-Capelle D., Sfeir R., Besson R., Turck D., Gottrand F. Allergie aux protéines du lait de vache après chirurgie digestive néonatale. Archives de pédiatrie, 2005, 12, 134-139.
41. Faber C. Une symptomatologie non spécifique, penser à l'allergie au lait de vache. Le quotidien du médecin, 2005, 7735.
42. Navarro J. Les allergies alimentaires en pédiatrie. Objectif nutrition, 2002, 63. Disponible sur web :  
[http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif\\_nutrition/pdf/on63.pdf](http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif_nutrition/pdf/on63.pdf)
43. Aboudiab T., Chouraki JP., Léké L., Béné MC., Kolopp-Sarda MN., Print-Mathieu C. Hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache et constipation fonctionnelle chronique chez l'enfant: Y a-t-il un lien? Archives de pédiatrie, 2004, 1373-1376.
44. Eczéma, dermatite, dermite atopique du nourrisson et de l'enfant. Disponible sur web :  
<http://www.esculape.com/pediatrie/eczemaatopique.html>
45. Société française de dermatologie, conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Paris, 20 octobre 2004

46. Allergie aux protéines du lait de vache. Disponible sur web : <http://allergieaulaitdevache.com/aplv.htm>
47. Bidat E. L'enquête allergique: les tests cutanés, 2004. Disponible sur web : <http://www.allergienet.com/tests-cutanes-allergie.html>
48. Allergie au lait de vache : diagnostic et prise en charge, 2005. Disponible sur web : <http://www.advalvas.be/fr/index.php?option=content&task=view&id=950&Itemid=73>
49. Fourcade M. L'allergie au lait de vache : un diagnostic à ne pas rater. Le quotidien du médecin, 2005, 7721.
50. Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Acta paediatrica, 2002, 91(10), 9-1044.
51. Hansen TK., Høst A., Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. Pediatric allergy and immunology, 2004, 15(5), 428-434.
52. Dutau G., Rancé F., Juchet A., Brémont F. Diagnostic d'une allergie alimentaire, 1999. Disponible sur web : <http://www.esculape.com/generale/allergiealimentairediag.htm>
53. Dutau G., Rancé F., Micheau P., Juchet A., Rittié JL., Brémont F. Prévention de l'allergie, manipulations diététiques pendant la grossesse et la première année de vie. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1999, 39(4), 349-357.
54. Molkhov P. Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, 267-272.
55. Lauener RP. Primary prevention of allergies. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003, 43, 423-426.
56. Turck D. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Archives de pédiatrie, 2005, 12, S145-S165.
57. Rieu D. Allaitement maternel et nutrition du nouveau-né et du nourrisson. Archives de pédiatrie, 2002, 9(2), 121-122.
58. Suomalainen H. Sensitisation through breast milk? Environmental toxicology and pharmacology, 1997, 4, 143-148.
59. Massol M. Allaitement maternel et lait de vache. Esculape, 1998, 10.
60. Langhendries JP. A la perpétuelle (re)découverte du lait maternel. Archives de pédiatrie, 2002, 9, 543-548.
61. Järvinen KM., Mäkinen-Kiljunen S., Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. The journal of pediatrics 1999, 135(4), 506-512.

62. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2005, 116(1), 3-14.
63. Joras M. Hydrolysats de protéines, des indications élargies. *Le quotidien du médecin*, 2004, 7553.
64. Aujard Y., Beaufils F., Chaussain JL., Dehan M., Dommergues JP., Fisher A., Fontaine JL., Lasfargues G., Lenoir G., De Paillerets F., Ponsot G., Saudubray JM. Journées parisiennes de pédiatrie 1997. Paris: Médecine-science, Flammarion, 1997, 1-6.
65. Moneret-Vautrin DA., Hatahet R., Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Archives de pédiatrie*, 2001, 8, 1348-1357.
66. Goulet O., Beaufrère B., Bresson JL., Briend A., Ghisolfi J., Navarro J., Putet G., Ricour C., Turck D., Rieu D., Vidailhet M. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2000, 40, 618-623.
67. Le dictionnaire Vidal® 82<sup>ème</sup> édition. Editions Vidal, 2006, 93-170.
68. Hernell O., Lönnerdal B. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma amino acids, hematology, and trace elements. *The American journal of clinical nutrition*, 2003, 78, 296-301.
69. Von Berg A., Koletzko S., Grübl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann HE., Bauer CP., Reinhardt D., Berdel D. The effect of hydrolysed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2003, 111(3), 533-540.
70. Robine-Verine C., Brouard J., Eckart R., Duhamel JF. Quoi de neuf dans les laits infantiles? *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 1999, 1, 50-55.
71. Dupont C. Prébiotiques et probiotiques. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2002, 5(1), 49-53.
72. Isolauri E. Quel lait pour l'atopique ? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2000, 40, 695-698.
73. Agostoni C., Axelsson I., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen K., Puntis J., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infant : a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 39, 465-473.
74. Agostoni C., Axelsson I., Braegger C., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen K., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., Weaver L. Probiotic bacteria in dietetic products for infant : a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 38, 365-374.

75. Rapport du groupe de travail « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale ». AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2003.
76. Schrezenmeir J., De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics, approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*, 2001, 73, 361S-364S.
77. Gill HS. Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80, 516–526.
78. Crane J. Pro and anti: the biotics of allergic disease. *Thorax*, 2002, 57, 40-46.
79. Moreau MC. Effets immunomodulateurs des bactéries intestinales : le rôle des bifidobactéries. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2001, 14, 135-139.
80. Kirjavainen PV., Arvola T., Salminen SJ., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants : a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*, 2002, 51, 51-55.
81. Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*, 2001, 73, 444S-450S.
82. Nowak-Wegrzyn A. Future approaches to food allergy. *Pediatrics*, 2003, 111(6), 1672-1680.
83. Isolauri E., Laiho K., Hoppu U., Ouwehand AC., Salminen S. Probiotiques, recherche en cours chez les atopiques. *The British journal of nutrition*, 2002, 88, 19-27.
84. Rautava S., Kalliomäki M., Isolauri E. Probiotic during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2002, 109(1), 119-121.
85. Fanaro S., Boehm G., Garssen J., Knol J., Mosca F., Stahl B., Vigi V. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas : a review. *Acta paediatrica*, 2005, 94(449), 22-26.
86. Laits pour nourrissons. Disponible sur web :  
<http://www.nestle.ch/fr/pro/cat/details.aspx?catid=7&groid=90>
87. Nutramigen 2 LGG, 2004. Disponible sur web :  
[http://www.farmacompndium.be/HTML/1229-566\\_F.htm](http://www.farmacompndium.be/HTML/1229-566_F.htm)
88. Heyman M. Effet d'un prébiotique sur la barrière intestinale dans un modèle d'allergie aux protéines du lait de vache. *Archives de pédiatrie*, 2000, 7(2), 249-251.
89. Remain C., Gattin B. La diversification alimentaire. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2001, 4, 248-249.
90. Rancé F. Quoi de neuf dans l'allergie alimentaire en 2003? *Archives de pédiatrie*, 2003, 10, 1016-1020.

91. Viola S., Sarrío F. Traitement diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. EMC (encyclopédie médico-chirurgicale)- pédiatrie, 2004, 1, 335-340.
92. Sotto D., Tounian P., Baudon JJ., Pauliat S., Challier P., Fontaine JL., Girardet JP. L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. A propos de 8 cas. Archives de pédiatrie, 1999, 6, 1279-1285.
93. Muñoz Martín T., De la Hoz Caballer B., Marañón Lizana F., González Mendiola R., Prieto Montaña P., Sánchez Cano M. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. Allergologia et immunopathologia, 2004, 32(1), 39-42.
94. Herbert D. Les laits végétaux : les laits nouveaux sont arrivés. Cuisine bio, 2005, 9, 8-11.
95. Des laits qui n'en sont pas. CERIN, 2003. Disponible sur web : <http://www.rfi.fr/fichiers/MFI/Sante/813.asp>
96. Le Berre N., Queinnec H. Soyons moins lait. Mens : Terre vivante, 2003, 23.
97. Baker S., Cochran W., Greer F., Heyman M., Jacobson M., Jaksic T., Krebs N. Hypoallergenic Infant Formulas. Pediatrics, 2000, 106(2), 346-349.
98. Bocquet A., Bresson JL., Briend A., Chouraqui JP., Darmaun D., Dupont C., Frelut ML., Ghisolfi J., Goulet O., Putet G., Rieu D., Turck D., Vidailhet M. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de soja : données actuelles. Archives de pédiatrie, 2001, 8, 1226-1233.
99. Rieu D., Tenailleau S. Phyto-oestrogènes et préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : recommandations de l'AFSSAPS. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2005, 18, 192-198.
100. Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine. Archives de documents de la FAO (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), 1998. Disponible sur web : [http://www.fao.org/documents/show\\_cdr.asp?url\\_file=/docrep/T4280F/T4280F07.htm](http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/docrep/T4280F/T4280F07.htm)
101. Muraro MA., Giampietro PG., Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2002, 89, 97-101.
102. Sergeant P., Kanny D., Moneret-vautrin DA. Régime en cas d'allergie aux protéines de lait de vache. CICBAA, 2002.
103. Flinterman AE., Knulst AC., Meijer Y., Bruijnzeel-Koomel CA., Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS (Atopic Eczema Dermatitis Syndrome) after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy, 2006, 61(3), 370-374.
104. Rancé F., Bidat E. Les régimes d'éviction : pour qui, comment? Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2006, 46(3), 221-226.
105. Disponible sur web : <http://www.theriaque.org/home.cfm>

106. Guez S., Masson H., Attout H., Seriès C. Prise en charge clinique d'une allergie alimentaire. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2004, 18, 20-24.
107. Meglio P., Bartone E., Plantamura M., Arabito E., Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*, 2004, 59(9), 980-987.
108. Saarinen K., Pelkonen A., Mäkelä M., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk specific IgE status. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2005, 116(4), 869-874.
109. GHISOLFI J, OLIVES JP, Le TALLEC C, COHEN J, SER N  
Alimentation lactée du nourrisson et allergie aux Protéines du lait de vache. *Arch Pediatr* ( 1995) 2, 526-531.