L'immunothérapie dans l'allergie aux protéines du lait de vache

E. Bidat, service de pédiatrie,
hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt

ALLERGOLOGIE

Chez les enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-médiée persistante, le seul traitement disponible était le régime d'éviction du lait et des produits dérivés contenant du lait cru ou cuit. Ce régime est difficile, parfois carencé, et marginalise ces enfants (cantine, goûter d'anniversaire...). Il est maintenant montré que ce régime strict retarde la guérison. La mise en évidence d'une tolérance au lait cuit, sans tolérance au lait cru, a modifié nos schémas thérapeutiques. Pour les enfants présentant une APLV IgE-médiée persistante, l'immunothérapie (IT) au lait de vache cru ou cuit est activement étudiée. Certaines techniques, notamment l'IT au lait cuit, sont déjà entrées dans notre pratique courante. D'autres protocoles d'IT au lait cru sont en cours d'évaluation.

L'APLV PEUT PERDURER

En grandissant certains enfants ne guérissent pas de leur APLV. La prévalence de l'APLV dans la petite enfance varie selon les études de 2 à 5 % [1]. Selon des données encore fragmentaires, l'évolution vers une guérison spontanée intervient à un âge très variable : en moyenne 50 % des enfants guérissent vers un an, 80 % vers trois-quatre ans. La persistance de cette allergie affecte jusqu'à 8 % des enfants entre cinq et dix ans. Les allergies persistantes sont souvent sévères [1].

Quand l'enfant grandit, il est tentant d'essayer d'améliorer ou de faire disparaître cette APLV par une IT. L'objectif est d'aboutir à une désensibilisation (la quantité d'aliment qui déclenche une réaction est augmentée), ou mieux à une tolérance à cet aliment (l'enfant est guéri de l'allergie) [2].

LES DIFFÉRENTES IMMUNOTHÉRAPIES AUX ALIMENTS

L'IT aux aliments est une pratique ancienne en France, avec une première observation rapportée en 1956. En Italie, à partir des années 1980, Patriarca a publié de nombreuses observations [3-5]. Plus récemment, des séries pour le lait de vache (LV) [6, 7], puis des essais randomisés ont confirmé l'intérêt de l'IT [8-11]. Cette intervention thérapeutique est une opportunité majeure pour améliorer la qualité de vie des patients présentant une allergie alimentaire persistante [12].

L'IT aux aliments a d'abord été essayée par voie sous-cutanée pour l'arachide. Elle a été abandonnée en raison de ses effets secondaires [13]. L'IT est actuellement étudiée par voie orale, avec une progression très lente ou par une technique accélérée, par voie sublinguale et par voie épicutanée. L'aliment peut être administré sous forme native (lait naturel), ou modifié par la chaleur (lait cuit), ou sous forme de protéines alimentaires recombinantes modifiées [14].

L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE AU LAIT DE VACHE CRU

Des quantités croissantes de LV cru sont ingérées tous les jours, avec une dose d'entretien variable suivant les

protocoles. L'évolution de l'allergie alimentaire est appréciée après l'ingestion de la dose d'entretien pendant une durée allant de cinq à vingt-quatre mois selon les études. La première étude contrôlée d'IT par voie orale a concerné 25 enfants allergiques au LV ou à l'œuf [8]. Cette étude a mis en évidence différents profils de réponse : 64 % des enfants toléraient la dose d'entretien, mais, après deux mois d'une nouvelle éviction de l'aliment, seulement 36 % des enfants restaient tolérants au lait ou à l'œuf. Durant la même période, 35 % des enfants du groupe contrôle devenaient tolérants à l'aliment. Cette étude met bien en évidence que l'IT par voie orale permet de désensibiliser certains enfants, mais la tolérance n'est acquise que chez peu d'entre eux.

Deux études randomisées, contrôlées, se sont intéressées aux enfants réagissant à de très petites doses de protéines de LV [10, 11]. Pour certains enfants, il n'était pas possible d'augmenter les doses en raison des effets secondaires, tandis que d'autres enfants répondaient partiellement. Ces résultats étaient obtenus au prix d'effets secondaires non négligeables.

En 2012, une méta-analyse a repris les résultats des cinq études randomisées contrôlées d'IT par voie orale dans l'APLV IgE médiée [15]. Par rapport au régime d'exclusion, l'IT augmentait la probabilité d'acquérir une tolérance au LV ; le risque relatif (RR) était de 10, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC) de 4,4 à 24,2. Mais les effets secondaires de l'IT par voie orale, par rapport au groupe régime d'exclusion, étaient fréquents : effets locaux pour 16 % des doses administrées, laryngospasme « modéré » (RR : 12,9 ; IC : 1,7 à 98,6), asthme (ratio : 3,8 ; IC : 2,9 à 5), nécessité d'une injection d'adrénaline (ratio : 5,8 ; IC : 1,6 à 21,9). Les cinq autres études observationnelles incluses dans la méta-analyse montraient des résultats identiques. Les auteurs concluaient que l'IT par voie orale semble efficace, mais au prix d'effets secondaires non négligeables, et soulignaient la nécessité de conduire des études sur de plus grands échantillons, avec des critères de jugement mieux définis.

L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR VOIE SUBLINGUALE (ITSL) AU LAIT DE VACHE CRU

Dans l'ITSL au LV cru, des petites quantités de LV sont déposées sous la langue, gardées deux minutes, puis dégluties. La procédure est identique à celle de la désensibilisation aux pollens ou aux acariens. Dans une étude préliminaire [16], l'ITSL au LV a permis une guérison chez 50 % des patients. En 2012, Keet et al. ont comparé dans une étude randomisée l'ITSL à l'ITSL suivie d'une IT par voie orale [17]. Au terme de soixante semaines de traitement, 1 enfant sur 10 du groupe ITSL tolérait 8 g de protéines de lait, contre 6 sur 10 des enfants du groupe ITSL + IT par voie orale jusqu'à une dose de 1000 mg et 8 sur 10 du groupe ITSL + IT jusqu'à une dose de 2000 mg. Après ce test, la dose d'entretien de LV était arrêtée, et un nouveau test de provocation orale (TPO) était effectué six semaines plus tard. 6 des 15 enfants qui étaient désensibilisés étaient de nouveau réactifs au LV. Ils avaient donc été désensibilisés, mais n'étaient pas tolérants.

Si l'on poursuit les recherches d'IT au LV cru, les deux techniques ITSL et IT par voie orale se compléteront.

L'IMMUNOTHÉRAPIE AU LAIT DE VACHE CUIT

En 2008, Nowak-Wergzyn et al. ont vérifié l'hypothèse d'une tolérance au LV cuit sans tolérance au LV cru [18]. Trois quarts (68/91) des enfants (âge : 2,1 à 17,3 ans ; médiane : 7,5 ans) présentant une APLV IgE médiée toléraient le lait cuit. Le LV était administré sous forme de waffles (sorte de gaufre d'une épaisseur maximale de 16 mm) et de muffins (sorte de quatre-quarts moelleux) contenant chacun 1,3 g de protéines de LV (soit environ 40 ml de lait demi-écrémé), cuits au moins 30 mn à 180 °C pour les muffins et au moins 3 mn à 260 °C pour les waffles. Les tolérants au lait cuit devaient ensuite absorber chaque jour une part d'aliment contenant du lait cuit.

Les tolérants au lait cuit ont poursuivi muffins et waffles ou d'autres produits contenant du lait en fin de liste des ingrédients pendant six mois. Ils ont ensuite bénéficié d'un TPO au fromage cuit (4,3 g de protéines de LV, équivalant à 143 ml de LV, cuit 13 mn à 218 °C). Les tolérants au fromage devaient consommer quatre à sept fois par semaine du fromage à pizza cuit (1 portion/j), puis un TPO au lait cru ou au yaourt était effectué. Au terme de l'étude, 60 % des enfants qui toléraient initialement le lait cuit et qui avaient poursuivi l'ingestion de lait cuit toléraient le lait cru, 28 % toléraient le lait cuit, 12 % ont préféré revenir à un régime sans aucun produit laitier. Par contre, chez les enfants qui au début de l'étude ne toléraient pas le lait cuit, après un temps médian de trente-sept mois, seulement 9 % toléraient le lait cru et 13 % le lait cuit, tandis que 78 % poursuivaient une exclusion stricte. Pour Kim et al., l'addition de lait cuit est sûre, pratique et bien acceptée par les patients. Ils estiment que la prescription de produits laitiers cuits aux enfants atteints d'allergie au lait représente un important changement dans le paradigme du traitement de cette allergie [19].

EFFETS SECONDAIRES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE AU LAIT DE VACHE

Les effets secondaires de l'IT ont surtout été rapportés pour le lait cru. A côté des accidents déjà indiqués, réactions locales, œdème laryngé, asthme modéré, il a été rapporté des accidents asthmatiques sévères nécessitant une ventilation et une perfusion continue d'adrénaline [20]. 3 cas d'œsophagite à éosinophiles ont été observés dans un collectif de 110 patients traités par IT au LV [21]. Enfin, parmi 58 patients guéris de leur APLV suite à une IT au LV, 25,9 % res-

Tableau I
Contenu en lait cuit de biscuits préemballés courants

Aliment	Quantité de lait cuit par unité (en g et ml)		Autres allergènes
☐ Prince goût chocolat	20 g	1,02 ml	Blé, seigle
☐ Prince petit déj céréales choco	12,5 g.	1,05 ml	Blé, seigle
☐ Véritable Petit Lu	8,3 g.	1,31 ml	Blé
☐ Prince tout choco	20 g	2,94 ml	Blé, seigle
☐ Pain au lait Pasquier	35 g	3,5 ml	Blé, œuf

Ces produits appréciés par les enfants contiennent des petites quantités de LV cuit. Ils sont conseillés pour maintenir, voire améliorer le seuil de tolérance. Ils sont aussi utilisés pour les tests de provocation par voie orale au LV.

Tableau II
Teneur en protéines des produits laitiers

Aliment	Portion	Protéines par portion	Equivalence en lait (approximative)
☐ Lait demi-écrémé	100 ml	3,2 g	
	250 ml	8 g	
☐ Beurre	100 g	0,7 g	21,8 ml
	30 g	0,23 g	6,5 ml
☐ Apéricube La vache qui rit		0,9 g	28 ml
☐ Kiri crème	20 g	1,8 g	56 ml
☐ Danao fruité	250 ml	2 g	62 ml
☐ Vache qui rit	15 g	2,5 g	78 ml
☐ Actimel nature sucré	93,7 ml	2,7 g	84 ml
☐ Gervais à boire	100 g	3 g	90 ml
☐ Flamby	100 g	3,2 g	100 ml
☐ 2 boules de glace		4 g	125 ml
☐ Danette crème dessert	125 g	4,3 g	136 ml
☐ Velouté fruix	125 g	4,5 g	140 ml
☐ Bio au bifidus actif nature	125 ml	4,6 g	144 ml
☐ Petit-suisse 40 % MG	60 g	5,6 g	175 ml
☐ Fromage blanc 20 %	100 g	7 g	200 ml
☐ Gervais aux fruits	100 g	6,4 g	200 ml
☐ 1/8 camembert	31 g	6,6 g	206 ml
☐ Petit musclé aux fruits	100 g	6,7 g	209 ml
☐ Jockey lait entier	100 g	6,9 g	215 ml
☐ Emmenthal, comté, gruyère	30 g	9 g	280 ml

Ces aliments permettent d'élargir le régime des enfants qui présentent toujours une APLV, mais qui ne réagissent qu'à des doses importantes de LV. Pour d'autres produits voir : *http://www.les-calories.com/famille-1.html*.

taient allergiques au lait de chèvre ou de brebis [22]. L'IT au LV reste donc un traitement à « surveiller » au long cours.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS NOTRE PRATIQUE

Les effets secondaires de l'IT au lait cru, telle qu'elle peut être actuellement réalisée, ont freiné notre enthousiasme. Par contre, l'IT au lait cuit est entrée dans notre pratique quotidienne. Les incidents sont plus rares, et surtout une IT au lait cuit permet à certains enfants de diminuer fortement la contrainte du régime d'éviction en atteignant leurs objectifs personnels. Bien souvent, ces enfants ont une aversion pour le LV et les laitages, mais ils souhaiteraient manger biscuits, gâteaux et friandises contenant des petites quantités de LV. Cette modification du régime permet une nette amélioration de la qualité de vie [2]. Dans notre pratique, si la tolérance au lait cuit est constatée chez des enfants toujours allergiques au lait cru, peu d'enfants tolèrent les quantités de LV cuit données par Nowak-Wergzyn et al. [18]. Nous proposons des schémas adaptés à la dose réactogène, constatée lors d'un TPO au lait cru ou à un produit contenant une quantité de lait cuit connue. Si l'enfant a ingéré accidentellement un produit contenant du LV cru ou cuit et s'il est possible de fixer la quantité ingérée, nous utilisons aussi cette information, surtout si l'enfant n'a pas présenté de réaction.

L'ENFANT RÉAGIT À DES PETITES DOSES

Au décours d'un TPO au LV cru, si l'enfant réagit à des petites doses, l'attitude dépend de son âge. Si l'enfant a moins de douze mois, nous poursuivons le régime strict. En fonction de la cinétique des tests cutanés et des IgE spécifiques, nous programmons un nouveau TPO. Si l'enfant a plus de trois ans, et surtout chez les plus grands qui gardent une APLV pour des doses très faibles de LV, nous proposons un TPO avec des petites quantités de LV cuit, en nous aidant du tableau I. Pour les très petites doses, le « Véritable Petit Lu® » peut être fractionné. Le résultat de ce TPO nous permet souvent d'introduire des petites quantités de LV cuit sous forme de gâteaux. Chez bon nombre d'enfants, il est possible d'augmenter progressivement la quantité de lait cuit au domicile et d'aboutir à une consommation de gâteaux secs contenant du lait, voire de madeleines ou de quatre-quarts. Cela améliore considérablement la qualité de vie des enfants et de leur famille.

L'ENFANT RÉAGIT À DES DOSES MOYENNES

Au décours d'un TPO au LV cru, si l'enfant réagit à des doses moyennes, l'attitude est identique quel que soit l'âge. Nous introduisons des petites quantités de LV cuit, en nous aidant du tableau I. Le plus souvent, nous commençons par

un biscuit par jour, puis nous augmentons progressivement au domicile. En fonction de l'âge et de la tolérance, il est parfois possible d'augmenter les quantités de LV en s'aidant du tableau II.

L'ENFANT RÉAGIT À DES DOSES IMPORTANTES

Au décours d'un test de provocation par voie orale au LV cru, si l'enfant réagit à des quantités importantes de LV, l'attitude est identique quel que soit l'âge. Nous autorisons sans restriction les produits indiqués dans le tableau I. En fonction de la dose réactogène, nous maintenons le niveau de tolérance acquis et essayons de l'augmenter en nous aidant des quantités d'équivalent lait indiquées dans le tableau II. Dans notre expérience, les enfants apprécient peu le LV cru et préfèrent le LV cuit quand il est intégré à une préparation.

CONCLUSION

C'est dans le domaine de l'allergie alimentaire que les connaissances évoluent le plus rapidement. Les vingt dernières années ont été marquées par la standardisation des procédures diagnostiques, en essayant d'alléger les examens permettant d'aboutir à un diagnostic de forte présomption ou de certitude. Depuis quelques années, toutes les équipes dans le monde s'orientent vers la recherche de traitements permettant d'obtenir une guérison ou au moins une meilleure tolérance lors de l'ingestion de petites quantités de l'aliment allergisant. Cela améliore la qualité de vie de l'enfant et accélère peut-être sa guérison. Les premiers résultats pour le lait sont très prometteurs ; il faut maintenant affiner les techniques et mieux cibler la technique à proposer en fonction du profil du patient. Ces protocoles sont encore préliminaires, et c'est volontairement que nous n'avons pas donné de protocole de progression pour le lait cru et que nous avons parlé de doses petites, moyennes ou importantes de LV dans les protocoles d'IT au lait cuit. Ces protocoles sont à adapter au cas par cas, en fonction de l'âge de l'enfant, des symptômes présentés lors de l'allergie alimentaire, des pathologies associées…
Ces manipulations diététiques ne peuvent être proposées qu'à des familles ayant compris le principe de l'induction de tolérance et maîtrisant parfaitement la gestion de l'anaphylaxie. Dans tous les cas, ces propositions thérapeutiques se font sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur et nécessitent une surveillance au long cours attentive en raison des possibles effets secondaires retardés. □

Références

[1] « World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines », *World Allergy Organ. J.*, 2010 ; *3 :* 57-161.
[2] BIDAT E., FEUILLET DASSONVAL C., TRESSOL C. : « Introduction du lait de vache chez les allergiques persistants », *Rev. Fr. Allergol.*, 2012 ; *52 :* 48-51.
[3] PASTEUR VALLÉRY-RADOT L., BLAMOUTIER P. : « Un cas d'allergie au lait avec phénomène de grand choc chez un adulte », *Sem. Hôp. Paris,* 1956 ; *32 :* 2841-3.
[4] PATRIARCA C., ROMANO A., VENUTI A., SCHIAVINO D., DI RIENZO V., NUCERA E., PELLEGRINO S. : « Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food », *Allergol. Immunopathol.*, 1984 ; *12 :* 275-81.
[5] POISSON A., THOMAS G., JEAN-LANDAIS N., GIAUFRE E. : « Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant », *Rev. Fr. Allergol.*, 1987 ; *27 :* 31-2.
[6] MEGLIO P., BARTONE E., PLANTAMURA M., ARABITO E., GIAMPIETRO P.G. : « A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy », *Allergy*, 2004 ; *59 :* 980-7.
[7] STADEN U., BLUMCHEN K., BLANKENSTEIN N., DANNENBERG N., ULBRICHT H., DOBBERSTEIN K., ZIEGERT M., NIGGEMANN B., WAHN U., BEYER K. : « Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008 ; *122 :* 418-9.
[8] STADEN U., ROLINCK-WERNINGHAUS C., BREWE F., WAHN U., NIGGEMANN B., BEYER K. : « Specific oral tolerance induction in food allergy in children : efficacy and clinical patterns of reaction », *Allergy*, 2007 ; *62 :* 1261-9.
[9] MORISSET M., MONERET-VAUTRIN D.A., GUÉNARD L., CUNY J.M., FRENTZ P., HATAHET R., HANSS C., BEAUDOUIN E., PETIT N., KANNY G. : « Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy », *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2007 ; *39 :* 12-9.
[10] *Longo G., Barbi E., Berti I., Meneghetti R., Pittalis A., Ronfani L., Ventura* A. : « Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008 ; *121 :* 343-7.
[11] SKRIPAK J.M., NASH S.D., ROWLEY H., BRERETON N.H., OH S., HAMILTON R.G., MATSUI E.C., BURKS A.W., WOOD R.A. : « A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008 ; *122 :* 1154-60.
[12] LONGO G., BERTI I., BARBI E. : « To throw the baby out with the bathwater : double blinding for specific oral tolerance induction », *Allergy*, 2007 ; *62 :* 82.
[13] NELSON H.S., LAHR J., RULE R., BOCK A., LEUNG D. : « Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997 ; *99 :* 744-51.
[14] SKRIPAK J.M., SAMPSON H.A. : « Towards a cure for food allergy », *Curr. Opin. Immunol.*, 2008 ; *20 :* 690-6.
[15] BROZEK J.L., TERRACCIANO L., HSU J., KREIS J., COMPALATI E., SANTESSO N., FIOCCHI A., SCHÜNEMANN H.J. : « Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy : a systematic review and meta-analysis », *Clin. Exp. Allergy*, 2012 ; *42 :* 363-74.
[16] DE BOISSIEU D., DUPONT C. : « Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy : a preliminary report », *Allergy*, 2006 ; *61 :* 1238-9.
[17] KEET C.A., FRISCHMEYER-GUERRERIO P.A., THYAGARAJAN A., SCHROEDER J.T., HAMILTON R.G., BODEN S., STEELE P., DRIGGERS S., BURKS A.W., WOOD R.A. : « The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012 ; *129 :* 448-55.
[18] NOWAK-WEGRZYN A., BLOOM K.A., SICHERER S.H., SHREFFLER W.G., NOONE S., WANICH N., SAMPSON H.A. : « Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008 ; *122 :* 342-7.
[19] KIM J.S., NOWAK-W GRZYN A., SICHERER S.H., NOONE S., MOSHIER E.L., SAMPSON H.A. : « Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011 ; *128 :* 125-31.
[20] NIETO A., FERNANDEZ-SILVEIRA L., MAZON A., CABALLERO L. : « Life-threatening asthma reaction caused by desensitization to milk », *Allergy*, 2010 ; *65 :* 1342-3.
[21] SÁNCHEZ-GARCÍA S., RODRÍGUEZ DEL RÍO P., ESCUDERO C., MARTÍNEZ-GÓMEZ M.J., IBÁÑEZ M.D. : « Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012 ; *129 :* 1155-7.
[22] RODRÍGUEZ DEL RÍO P., SÁNCHEZ-GARCÍA S., ESCUDERO C., PASTOR-VARGAS C., SÁNCHEZ HERNÁNDEZ J.J., PÉREZ-RANGEL I., IBÁÑEZ M.D. : « Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy », *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012 ; *23 :* 128-32.