

I Revues générales

Protéines du lait de vache : comment les réintroduire en pratique de ville ?

RÉSUMÉ : Devant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) confirmée et traitée par un régime d'exclusion adapté, les questions suivantes vont se poser à plus ou moins long terme : quand, où, comment et par qui une réintroduction (très attendue par les parents) peut-elle être effectuée ? Les prises en charge proposées actuellement sont adaptées à la diversité des tableaux cliniques de l'APLV. Des procédures peuvent être mises en place en pratique libérale dans certaines formes ou initiées et accompagnées dans d'autres.



J. VALLETEAU DE MOULLIAC
Pédiatre, PARIS.

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est fréquente dans la première année de la vie (2 à 3 %). Elle se manifeste le plus souvent avant 6 mois, rarement après 12 mois. L'évolution est favorable vers la guérison dans la très grande majorité des cas. Quand le diagnostic a été dûment authentifié et l'APLV classée dans une de ses différentes formes – IgE-médiée, non IgE-médiée (ou retardée : 60 % des APLV) ou mixte, sévère ou non sévère –, un régime d'exclusion adapté et bien contrôlé a été institué. Alors va se poser à plus ou moins long terme la question de la réintroduction des protéines de lait de vache, très attendue par les parents pour des raisons évidentes de facilités nutritionnelles. Mais elle est problématique pour le médecin de l'enfant qui doit choisir par qui, où, quand et comment la réaliser sans lui faire encourir le moindre risque de réactions graves.

Toutes les formes d'APLV n'imposent pas les mêmes critères de réintroduction du lait et la prise en charge doit être adaptée à chaque tableau clinique. Dans des cas particuliers d'allergie persistante, certains enfants peuvent bénéficier d'une réintroduction spécifique nommée immunothérapie orale aux protéines du lait de vache (ITO aux PLV), qui sera initiée bien sûr par le spécialiste dans des cas très précis mais que le prati-

cien peut être amené à accompagner au cabinet.

La facilité serait de confier cette réintroduction au spécialiste souvent déjà envahi et dont les délais de consultation ou d'hospitalisation de jour peuvent être très longs. Mais ce n'est pas toujours indispensable. Dans quelles situations le médecin de l'enfant peut-il donc envisager de réaliser lui-même cette réintroduction du lait ?

Les APLV non IgE-médiées, surtout les formes légères à modérées, sont très souvent compatibles avec une réintroduction ambulatoire des PLV (tableau I)

1. APLV non IgE-médiées légères à modérées : les plus propices [2-5]

Il faut maintenir le régime d'exclusion pendant 4 à 6 mois puis proposer un test de réintroduction. Auparavant, il est nécessaire de rechercher si une prise accidentelle aurait pu conduire à des symptômes évocateurs d'un passage à une allergie IgE-médiée (qui apparaît dans 10 à 15 % des cas environ, surtout si l'exclusion est prolongée), sinon le rechercher systématiquement par un *prick test* et/ou un dosage des IgE

Revue générale

Allergie non IgE-médiée modérée	Allergie non IgE-médiée sévère
Habituellement 2-72 heures après l'ingestion des PLV (biberon ou <i>via</i> le lait de mère)	Habituellement 2-72 heures après l'ingestion des PLV (biberon ou <i>via</i> le lait de mère)
Généralement plusieurs signes sont présents	Un ou plusieurs de ces signes d'expression sévère persistent malgré un traitement symptomatique
La résistance des signes au traitement symptomatique, notamment de l'eczéma ou du reflux gastro-œsophagien, renforce la probabilité de l'allergie	
Signes gastro-intestinaux : ● "coliques" ● reflux ● refus ou aversion de l'aliment ● selles molles et fréquentes ● constipation ● inconfort abdominal, flatulences ● sang ou mucus dans les selles chez un enfant bien portant	Signes gastro-intestinaux : ● mauvaise prise de poids ● diarrhée ● vomissements ● douleurs abdominales (chez un enfant en âge de s'exprimer) ● refus ou aversion de l'aliment ● sang ou mucus dans les selles ● selles irrégulières et inconfortables
Signes cutanés : ● prurit ● rashes non spécifiques ● eczéma	Signe cutané : ● eczéma sévère (SCORAD > 40) résistant à un traitement adapté
Le diagnostic repose sur l'exclusion des PLV, l'amélioration nette et la réapparition des symptômes lors d'une réintroduction à domicile 2 à 4 semaines plus tard	Le diagnostic repose sur l'exclusion des protéines de lait de vache sans réintroduction à 1 mois mais après le délai prévisible de guérison

Tableau 1 : Présentation clinique des APLV non IgE-médiées et diagnostic (d'après [1, 2]).

spécifiques du lait de vache. Cela nécessitera un avis spécialisé et la pratique d'un test de provocation orale (TPO) en milieu hospitalier.

L'absence de conversion autorise alors la réintroduction progressive au domicile.

>>> Focus sur la proctocolite allergique

Elle nécessite les mêmes précautions que la forme légère ou modérée pour la réintroduction des PLV, qui peut cependant être proposée plus tôt, dès l'âge de 4 mois ou 2 mois après les premiers symptômes, car la tolérance aux protéines du lait est acquise plus rapidement que dans les autres formes d'APLV. Le risque de passage à une forme IgE-médiée est quasi nul.

Il faut rappeler que cette forme rare d'APLV non IgE-médiée se manifeste par du sang rouge associé à des glaires

voire des selles diarrhéiques persistant au-delà de 4 jours chez un petit nourrisson (moins de 6 mois) exclusivement allaité ou nourri avec un lait infantile et en parfait état général. Le test de réintroduction, qui doit être pratiqué 2 à 4 semaines après le début de l'exclusion, ne confirme le diagnostic que dans moins d'un tiers des cas [6].

2. APLV non IgE-médiée sévère (entéropathie sévère par exemple) [2, 4, 5]

Il faut attendre l'âge de 9 à 12 mois – au moins 6 mois d'exclusion des PLV – avant de tenter leur réintroduction, avec les mêmes précautions de recherche de passage à une forme IgE-médiée. On peut réduire cette durée si on découvre qu'une prise accidentelle n'a provoqué aucune réaction. Les modalités de cette réintroduction sont à discuter au cas par

cas avec un allergologue ou un centre spécialisé.

>>> Focus sur le SEIPA aux PLV [2-4]

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une forme clinique "à part" au sein des APLV non IgE-médiées, car la symptomatologie aiguë peut être sévère. Le régime d'exclusion doit être maintenu jusqu'à 18-24 mois d'âge, durée qui pourrait être raccourcie en cas de prise accidentelle sans réaction. Cependant, cette réintroduction ne peut pas être pratiquée en ambulatoire. Les modalités de TPO sont spécifiques au SEIPA et, si le TPO est positif, le régime d'exclusion est poursuivi encore 6 à 12 mois avant un nouveau TPO. De plus, certaines formes de SEIPA sont mixtes avec sensibilisation IgE-médiée. La réintroduction des PLV dans le SEIPA ne doit pas être initiée en ambulatoire (**tableau II**).

3. Comment réintroduire les protéines du lait de vache dans les formes retardées non sévères ? [2, 7]

Il n'existe aucun protocole qui fasse l'unanimité. Il faut cependant que cette réintroduction soit progressive. Les quantités de protéines du lait de vache sont augmentées par paliers : réintroduites trop rapidement, elles peuvent être mal supportées (troubles digestifs) et conduire les parents à interrompre trop précocement le processus. De plus, le nourrisson habitué au goût de son hydrolysate pourrait refuser celui du lait infantile.

On démarre par du lait cuit dont les protéines (modifiées dans leur conformation par la cuisson) sont moins allergisantes, en allant du lait le plus cuit (biscuits) au beurre puis au lait fermenté et au dessert lacté (yaourts) et enfin au lait cru, ce qui permet de vérifier l'acquisition de la tolérance alimentaire des différentes formes et quantités de lait, sur une durée moyenne de 4 à 6 semaines. L'adhésion des parents disposant des informations nécessaires fixant l'étalement de la

Critères diagnostiques du SEIPA aigu (1 critère majeur et ≥ 3 critères mineurs)	Critères diagnostiques du SEIPA chronique
Critère majeur : Vomissements répétés survenant 1 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire évocateur d'allergie IgE-médiée Critères mineurs : 1. ≥ 2 épisodes de vomissements répétés après la reprise de l'aliment suspect 2. vomissements répétés 1-4 heures après l'ingestion d'un autre aliment 3. léthargie lors d'une réaction 4. pâleur marquée lors d'une réaction 5. consultation d'urgence lors d'une réaction 6. perfusion IV lors d'une réaction 7. diarrhée dans les 24 heures (habituellement 5-10 h) 8. hypotension 9. hypothermie Si un seul épisode est survenu, un TPO est souvent nécessaire tant les gastro-entérites sont fréquentes dans cette tranche d'âge. Un épisode aigu de SEIPA est résolutif en quelques heures, beaucoup plus rapidement qu'une gastro-entérite. Une fois l'aliment suspect éliminé, le patient doit être asymptomatique et avoir une croissance normale. Un épisode de SEIPA aigu ne doit pas être confondu avec une anaphylaxie et ne doit pas être traité par adrénaline mais par un remplissage vasculaire avant tout.	● Vomissements et diarrhées répétés et progressifs, observés avec un aliment de consommation courante comme le lait ● Déshydratation et acidose métabolique possibles dans les formes sévères ● Résolution des signes en quelques jours de régime d'exclusion ● Réapparition des signes lors de la réintroduction En cas de doute diagnostique, un TPO peut être proposé selon les modalités propres au SEIPA.

Tableau II : Présentation clinique des SEIPA et diagnostic (d'après [2, 3]).

réintroduction est nécessaire : document écrit, bien expliqué et compris. On privilégie les repas pris à la maison, en accord avec un éventuel projet d'accueil individualisé (PAI) destiné à la collectivité. Une trousse d'urgence (limitée à un antihistaminique) est une sécurité non indispensable dans ces formes.

Les parents doivent être informés de la survenue potentielle de symptômes (plusieurs jours ou semaines après) pouvant indiquer un échec de la réintroduction. Ces symptômes sont surtout digestifs : reflux gastro-œsophagien, troubles du transit (surtout diarrhée), douleurs abdominales, diminution de l'appétit entraînant parfois irritabilité, inconfort, pleurs voire troubles du sommeil. En cas de réaction modérée, il est préférable de ne pas arrêter mais de diminuer la dose ou de revenir à l'étape précédente, puis de reprendre à distance plus progressive-ment [8]. Dans certains cas, une formule sans lactose peut être prescrite en cas de troubles digestifs liés à une possible intolérance transitoire au lactose secondaire à l'éviction prolongée.

Attention au dégoût parfois prolongé que peuvent présenter ces enfants pour le lait de vache et ses produits dérivés qui pourrait conduire à des carences surtout cal-

ciques, dont la couverture doit être assurée en les encourageant à consommer des aliments riches en calcium pendant cette période critique [8] (**tableau III** et **fig. 1**).

1^{re} semaine Lait de vache cuit	Biscuits industriels ● Véritable Petit Beurre LU (= 1,4 mL de lait) ¼ puis ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours Écraser les biscuits chez les plus petits
2^e et 3^e semaines Lait de vache fermenté (en plus éventuellement du lait cuit)	● Kiri (= 56 mL de lait) ● Petit Filou Tub's (= 84 mL de lait) ● Yaourt nature (= 150 mL de lait) ¼ puis ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours
4^e et 5^e semaines Lait de vache cru liquide (en plus éventuellement du lait fermenté mais à un autre repas)	Avec le lait infantile adapté à l'âge 1. Nourrisson Substitution d'1 cuillère mesure puis 2 puis 3 par biberon par paliers de 1 à 3 selon la tolérance jusqu'au remplacement complet mais uniquement à domicile 2. Enfant plus âgé Substitution ¼ puis ½ puis ¾ puis complet

Tableau III : Proposition de protocole de réintroduction des PLV dans les formes légères ou modérées non IgE-médiées chez un enfant diversifié (d'après [7]). Toutes les échelles d'équivalence en protéines du lait de vache à moduler en fonction de la cuisson se trouvent dans l'article de Bidat *et al.* [2].

Revue générale

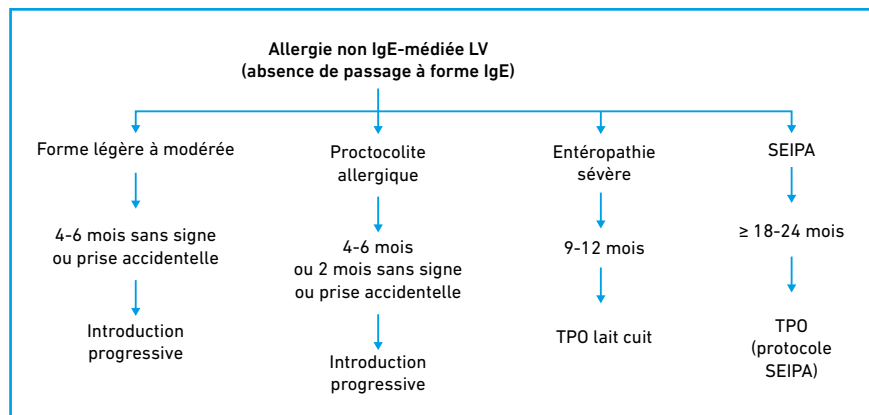


Fig. 1 : Réintroduction des PVL lors d'une allergie non IgE-médiée.

Les APLV IgE-médiées nécessitent plus de réserves, de précautions et d'avis spécialisés voire hospitaliers en raison du risque d'accidents aigus [2, 4, 5] (*tableau IV*)

1. Évolution après le régime d'éviction

Une APLV IgE-médiée authentique nécessite un régime d'éviction pour au moins 6 mois et jusqu'au moins 9-12 mois d'âge : la guérison est plus lente mais se fera dans 70 à 80 % des cas avant 3 ans. Le médecin de l'enfant se retrouve alors devant 2 situations.

>>> Pendant 6 mois, aucun accident allergique, aucune prise accidentelle sans réaction, le praticien prescrit alors un dosage des IgE spécifiques et/ou un *prick test* et l'attitude dépendra de leur évolution.

Quand l'évolution est très favorable, (décroissance de plus de 50 % des taux d'IgE), il faut alors programmer un TPO au lait cru en milieu hospitalier. Si la réponse est négative, une réintroduction progressive mais rapide est envisageable (éventuellement à domicile), notamment quand les signes cliniques initiaux n'étaient pas sévères. Si la réponse est positive, en fonction de l'âge, de la dose de lait réactogène et des manifestations apparues, l'allergologue

peut envisager tout de même un début de réintroduction en débutant à une dose de lait de cuisson et/ou de quantité inférieure à la dose réactogène du TPO ou faire une progression par paliers en milieu hospitalier sous contrôle spécialisé, et ce d'autant que l'APLV a été révélée par une anaphylaxie ou que l'on apprend une prise accidentelle de lait cru réactogène.

Quand l'évolution n'est pas favorable (IgE spécifiques > 5 kUa/L à 1 an et taux persistant élevé des IgE caséine), il faut alors renoncer à tout TPO et réévaluer la situation 6 mois plus tard, surtout si le nourrisson n'a que 12-18 mois. Un TPO au lait cuit pourra alors être envisagé en sachant que, déjà, la répétition de consommation de cette quantité de lait connue, même sans progression, améliorerait la qualité de vie et pourrait accélérer la guérison.

Pour les enfants plus âgés (situation rare), si l'évolution reste défavorable, la prise en charge ne peut être que spécialisée avec discussion au cas par cas d'une ITO parfaitement maîtrisée.

>>> Il y a une notion d'une prise accidentelle sans aucune réaction pour une dose de lait connue : ce n'est qu'après avis spécialisé qu'on peut envisager, en lien avec un allergologue, une ITO en fonction des *prick tests* et/ou IgE spécifiques. En sachant que, déjà, la répétition de consommation de cette quantité

Allergie IgE-médiée non sévère	Allergie IgE-médiée sévère Anaphylaxie : apparition immédiate après ingestion
Habituellement dans les minutes après l'ingestion des PLV (parfois jusqu'à 2 heures après l'ingestion d'un biberon ou <i>via</i> le lait de mère)	Signes cutanés : ● érythème, urticaire, angioœdème
Signes cutanés : ● prurit, rash érythémateux, urticaire localisée ● angio-œdème sans signe respiratoire	Et/ou respiratoires : ● crise d'asthme ● dyspnée laryngée ● difficultés à parler ● œdème de luette
Signes gastro-intestinaux : ● douleurs abdominales légères et résolutives (chez un enfant en âge de s'exprimer) ● nausée, vomissement isolé ● diarrhée	Et/ou digestifs : ● douleurs abdominales ● vomissements répétés
Signes ORL et ophtalmologiques : ● rhinite aiguë ● conjonctivite	Et/ou cardiovasculaires : ● Malaise ● troubles hémodynamiques, troubles du rythme, hypotension artérielle, collapsus
	Le diagnostic repose sur les <i>prick tests</i> au lait de vache et les IgE spécifiques au lait de vache. S'il y a discordance entre la clinique et les tests, il faut réaliser un TPO en milieu hospitalier

Tableau IV : Présentation clinique des APLV IgE-médiées et diagnostic (d'après [1, 2]).

de lait connue, même sans progression, améliorerait la qualité de vie et pourrait accélérer la guérison.

2. Réintroduction des PLV dans ces formes

Elle doit donc être initiée par le spécialiste allergologue libéral ou hospitalier avec un protocole établi. Le praticien de ville s'assurera, en coopération avec le spécialiste, de la bonne compliance et du respect des consignes en surveillant la tolérance, la croissance et, entre autres, les difficultés qui peuvent émailler cette réintroduction comme après toute exclusion prolongée : goût, néophobie, évitement alimentaire, anxiété parentale ressentie par l'enfant... Il semble en effet que les régimes d'exclusion en bas âge puissent avoir des effets persistants à long terme sur les troubles alimentaires.

Quoiqu'il en soit, la réintroduction doit être faite par les parents en leur présence et sous leur surveillance pendant au moins les 2 heures qui suivent la prise. L'aliment ne doit pas être donné le soir avant le coucher ou avant le départ en collectivité. Une trousse d'urgence comportant au moins un antihistaminique et un auto-injecteur d'adrénaline en cas d'antécédent d'anaphylaxie est nécessaire.

Il faut rappeler que, quelle que soit la forme d'APLV, la **diversification** doit être effectuée selon les recommandations, en évitant bien sûr toute source d'apport de PLV.

3. Immunothérapie orale [2, 9, 10]

Le médecin de ville peut être amené à accompagner un enfant dont la réintroduction des PLV repose sur une ITO (anciennement désensibilisation), qui reste un domaine très spécialisé et décidé dans des circonstances précises avec un protocole très strict. L'ITO est réservée aux enfants dont l'APLV IgE-médiée persiste au-delà des délais habituels de guérison. Plus l'âge avance,

plus le risque d'expositions accidentelles existe, les régimes d'exclusion deviennent plus difficiles à vivre et marginalisent l'enfant dans sa vie sociale (école, cantine, anniversaires). L'ITO permet de faciliter la vie sociale et d'acquérir une tolérance pour les petites doses, ce qui peut être un élément protecteur. Cela nécessite une motivation et une adhésion parfaite et réfléchie de la famille et de l'enfant selon son âge, donc de nombreuses consultations.

Il s'agit de réaliser une augmentation progressive par voie orale quotidienne et par paliers de doses de lait cuit dans un premier temps, jusqu'à une dose d'entretien tolérée poursuivie parfois des années. Initialement proposée selon les recommandations européennes à partir de 4 à 5 ans, elle est proposée en France plus tôt pour ne pas se heurter au vécu des familles.

L'ITO repose sur la pratique d'un TPO hospitalier pour déterminer la dose maximale non réactogène. Si cette dose est "significative" (définition ambiguë), alors l'ITO peut être envisagée en ville par des praticiens expérimentés, disponibles et en étroite relation avec le médecin de l'enfant s'il l'accepte. Il doit alors être parfaitement informé de la technique, des conditions de réalisation,

POINTS FORTS

- La réintroduction des protéines du lait de vache après un régime d'exclusion est souvent très attendue par les parents et ne doit pas être retardée.
- Elle dépend de nombreux facteurs dont l'âge, le type d'allergie, la notion ou non d'une prise accidentelle.
- En pratique de ville, on peut envisager la réintroduction progressive des PLV dans les formes non IgE-médiées légères ou modérées selon un protocole préétabli, après avoir contrôlé le non-passage à une forme IgE-médiée.
- Dans les autres formes, mieux vaut s'entourer d'un avis spécialisé, libéral ou hospitalier, pour accompagner la réintroduction dans les meilleures conditions.

des risques liés aux cofacteurs pouvant modifier la dose réactogène (épisode fébrile, stress, effort). La famille doit bien connaître les modalités de gestion d'une réaction allergique, dont le maniement de l'auto-injecteur d'adrénaline.

L'ITO n'est donc pas recommandée dans une utilisation clinique de routine.

■ Conclusion

La réintroduction des protéines du lait de vache chez un enfant dépend de nombreux facteurs :

- le type d'allergie IgE ou non IgE-médiée, sévère ou non sévère ;
- l'âge ;
- l'évolution des tests cutanés et/ou IgE spécifiques (IgE-médiées) ;
- la notion d'une prise accidentelle de lait (souvent non avouée) et de sa conséquence (IgE-médiées) ;
- le souhait de la famille ;
- la capacité des parents à mener le protocole de réintroduction.

Si, en pratique de ville, la réintroduction des PLV est parfaitement réalisable dans les formes non IgE-médiées modérées ou légères, dans les autres formes, cela nécessite plus de précautions, de réserves, de collaboration avec le

Revue générale

spécialiste libéral ou hospitalier, à qui il vaut mieux laisser l'initiative puis l'accompagner, notamment dans les formes IgE-médiées sévères, les SEIPA ou si une ITO est envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. VENTER C, BROWN T, MEYER R *et al.* Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*, 2017;7:26.
2. BIDAT E, DESCHILDRE A, LEMOINE A *et al.* Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol*, 2020;59:41-53.
3. NOWAK-WĘGRZYN A, CHEHADE M, GROETCH ME *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1111-1126.
4. GARCETTE K. Réintroduction des protéines du lait de vache. Pas à Pas en Pédiatrie, 2017. pap-pediatrie.fr/allergo-pneumo/reintroduction-des-protéines-de-lait-de-vache (consulté le 4 novembre 2018).
5. LIFSCHITZ C, SZAJEWSKA H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*, 2015;174:141-150.
6. LEMOINE A, TOUNIAN P. Pourquoi les rectorragies du nouveau-né et du jeune nourrisson révèlent rarement une allergie aux protéines de lait de vache. *Réalités Pédiatriques*, 2019;229:41-44.
7. BENOIST G. Comment réintroduire les protéines du lait de vache en pratique de ville ? *Réalités Pédiatriques*, 2020;244:24-25.
8. GANOUSSE S. Réintroduction des protéines du lait de vache. In: BOURRILLON A, BENOIST G, CHABROL B *et al.* *Pédiatrie pour le praticien*. Elsevier Masson, 2020.
9. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.
10. POUESSEL G, MIAUX C. Induction de tolérance alimentaire orale : pourquoi, pour qui, quand et comment ? *Réalités Pédiatriques*, 2020;244:12-14.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.