

Le dossier – Allergologie

Prise en charge et prévention de l'allergie sévère aux protéines de lait de vache

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) persistante et sévère de l'enfant nécessite un adressage en centre de recours et d'expertise en allergie alimentaire pédiatrique permettant une prise en charge multidisciplinaire. Une immunothérapie (ITO) personnalisée au lait de vache sera offerte, à des doses faibles, voire en association à l'omalizumab dans les formes les plus sévères. Les échecs d'ITO ou l'impossibilité d'arrêter l'omalizumab représentent des limites à ces traitements, ce qui fait de la prise en charge de l'APLV persistante et sévère un réel défi en allergologie et pédiatrie.

La prévention secondaire de l'APLV, grâce à la mise en place d'une ITO rapidement après le diagnostic afin d'en faciliter le déroulement et d'en améliorer le pronostic, est probablement le moyen le plus efficace et accessible pour la prendre en charge.



C. BRAUN^{1,2}

¹ Services de Pédiatrie, Pneumologie, Allergologie, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices civils de LYON, BRON.

² Centre international de recherche en Infectiologie, INSERM U1111, CNRS UMR 5308, Université Lyon 1, ENS de LYON.



P. BIERNÉ¹

L'APLV immédiate, dépendante des immunoglobulines E (IgE), est la première allergie alimentaire (AA) en prévalence chez le jeune enfant et la deuxième cause d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant, tous âges confondus [1]. Elle tient une place particulière dans l'éventail des AA, du fait de son histoire naturelle et de l'allergène singulier et ubiquitaire qu'est le lait de vache (teneur importante en protéines (~ 7 g dans 210 mL de lait premier âge, un peu plus que dans un œuf entier, introduction possible très précocement, avant l'âge de 4 mois). Avec l'augmentation de l'incidence des anaphylaxies alimentaires observée depuis 20 ans principalement chez les petits enfants, la prise en charge des APLV sévères devient un enjeu important en soins primaires de pédiatrie.

L'objectif de cette revue est de dresser un état des lieux des connaissances sur la prise en charge spécialisée de l'APLV sévère, en apportant des informations

sur les possibilités d'intervention dès les soins primaires pédiatriques.

APLV persistante et sévère : de quoi parle-t-on ?

1. Histoire naturelle de l'allergie aux protéines de lait de vache

L'APLV apparaît généralement dans les premiers jours du passage de l'allaitement maternel vers l'allaitement artificiel, ou après un temps d'éviction du lait de vache chez un enfant déjà exposé. L'évolution naturelle est le plus souvent favorable, avec une acquisition spontanée de la tolérance dans les premières années de vie. Les cohortes prospectives rapportent :
 – 57 % de tolérance du lait frais à 2 ans en Europe ;
 – 50 % à 5 ans aux États-Unis ;
 – 57 % à 5 ans en Israël [2].

La majorité des nourrissons avec APLV tolère le lait cuit [3], et son introduction

Le dossier – Allergologie

précoce permettrait d'accélérer l'acquisition de tolérance au lait frais [4].

2. Formes persistantes et sévères de l'APLV

La sévérité de l'APLV se définit par l'impact qu'elle occasionne sur la qualité de vie, incluant ses conséquences sociales, psychologiques, économiques, et les données objectives médicales reflétant l'état immunologique du patient (seuil réactogène, sévérité des réactions, concentration en IgE spécifiques). On peut donc légitimement considérer qu'une APLV persistante au-delà de 4 ans, dont le seuil de réactivité est bas (< 30 mg de protéines) avec des réactions de type anaphylactique, est une APLV persistante et sévère. Avec l'émergence de l'introduction précoce du lait cuit et de l'immunothérapie orale (ITO), on peut également considérer que l'échec de ces deux types de protocoles, c'est-à-dire leur arrêt du fait de la survenue de symptômes non tolérables, est un critère de sévérité.

La persistance et la sévérité se jugent donc sur des données cliniques, les données de la biologie apportant une indication seulement complémentaire, confortant le jugement du clinicien. Il n'existe aujourd'hui pas de seuil défini d'IgE spécifiques permettant de prédire la persistance ou la sévérité de l'APLV, mais il y a une corrélation entre concentration en IgE spécifiques du lait de vache et pronostic de l'APLV [5]. D'après notre expérience et les études sur la réactivité des patients [6], on peut affirmer que les enfants ayant une APLV persistante et sévère ont volontiers des IgE spécifiques au lait de vache ≥ 50 kU/L. Une sensibilisation élevée vis-à-vis de la caséine est un facteur pronostique de persistance et de sévérité de l'APLV [7], possiblement en lien avec une réintroduction plus tardive du lait de vache, les enfants fortement sensibilisés à la caséine ne tolérant pas sa forme cuite.

Reconnaître, poser le diagnostic de sévérité et prendre en charge l'APLV sévère

est d'une importance cruciale pour les enfants allergiques, bien qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs de sévérité à l'heure actuelle, hormis la sensibilisation élevée à la caséine [7]. Outre l'impact sur la qualité de vie, il a été montré que les enfants ayant une APLV persistante et sévère présentent des défauts de croissance et des carences nutritionnelles. L'orientation vers un centre de recours et d'expertise en AA permet d'offrir un traitement personnalisé d'ITO au lait de vache et une prise en charge multidisciplinaire de l'enfant allergique.

La prise en charge en 2025 de l'APLV sévère : immunothérapie orale personnalisée

Pendant de nombreuses années, la prise en charge de l'APLV a reposé sur l'éviction stricte du lait de vache sous toutes ses formes, ce qui occasionnait une anxiété du fait du risque d'anaphylaxie liée au risque d'exposition accidentelle à l'allergène. En effet, l'éviction stricte ne permet pas une protection certaine face à un allergène ubiquitaire parfois caché. L'émergence de l'ITO a modifié considérablement la prise en charge des enfants avec APLV, y compris dans leur forme sévère. L'ITO est le seul traitement actuellement disponible permettant de modifier l'histoire naturelle de l'APLV, en augmentant le seuil réactogène des enfants allergiques. Elle consiste en l'ingestion quotidienne de lait de vache, à des doses initiales inférieures au seuil réactogène, augmentées progressivement jusqu'à une dose de maintenance prédéfinie. L'ITO doit être généralement maintenue à vie pour conserver une tolérance immunitaire, même s'il est parfois possible d'espacer les doses à 2 ou 3 fois par semaine après plusieurs années d'ITO. Les objectifs et modalités du traitement, l'importance d'une prise quotidienne durant les premières années, la prise en considération des facteurs favorisant des réactions ("cofacteurs"), la gestion des symptômes allergiques légers qui font partie du processus de

désensibilisation et des symptômes anaphylactiques (savoir quand et comment réaliser l'adrénaline auto-injectable), doivent être clairement discutés en amont de l'initiation de l'ITO pour élaborer un protocole personnalisé, adapté aux besoins du patient, à sa situation clinique et immunologique. La bonne compréhension des parents et, idéalement, de l'enfant, doit être assurée et réévaluée au cours du traitement.

Plusieurs protocoles d'ITO ont été décrits dans la littérature et sont utilisés en pratique pour traiter l'APLV : les échelles de lait, l'ITO lait cuit ou lait frais dites "classiques", et l'ITO en association à l'omalizumab dans les formes particulièrement sévères d'APLV (fig. 1).

1. Échelles de lait et immunothérapie orale classique

Les échelles de lait consistent en des ITO très lentes et dont les augmentations de doses sont réalisées à domicile, avec des aliments du commerce. Elles débutent par du lait sous forme très cuite (gâteau) pour évoluer vers des formes de moins en moins cuites, jusqu'à du lait frais [8]. Ces échelles de lait, particulièrement adaptées chez les enfants < 3 ans présentant une APLV avec une faible sensibilisation à la caséine, allergène thermorésistant du lait, le sont en revanche peu pour les enfants avec APLV sévère, fortement sensibilisés à la caséine et qui vont présenter des symptômes anaphylactiques aux formes cuites du lait.

L'ITO avec du lait frais représente une thérapeutique plus intéressante pour les APLV sévères, puisqu'elle permet une augmentation précise des doses avec administration à la seringue, et une dilution possible afin de débiter avec des doses très faibles. L'ITO doit être initiée dans un service hospitalier ayant une expertise en AA sévère de l'enfant et sous supervision médicale. Plusieurs protocoles existent avec des doses initiales de lait, diluées au centième voire au millième en cas de très

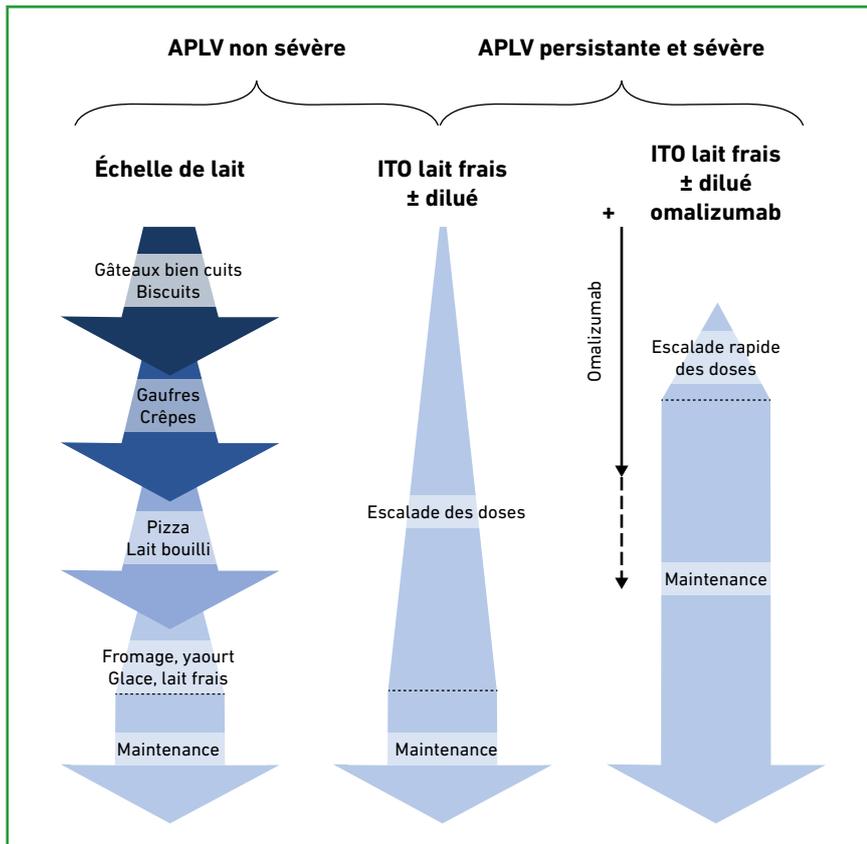


Fig. 1 : Trois protocoles d'ITO pour traiter l'APLV.

forte sensibilisation IgE [9-11]. Le test de provocation initial pour déterminer la dose réactogène de l'enfant n'est pas réalisé systématiquement, afin d'éviter la survenue de réactions allergiques parfois sévères. On préférera la réalisation d'une escalade de doses (ou *rush*) présumées inférieures à la dose réactogène. Les doses sont ensuite initialement augmentées à l'hôpital, puis possiblement à domicile en cas de bonne tolérance. La dose cible est le plus souvent autour de 150 à 200 mL de lait, mais peut être réduite au cas par cas en fonction des symptômes allergiques présentés par le patient.

La survenue d'anaphylaxies potentiellement sévères, principalement lors de la phase d'augmentation des doses de lait, reste une problématique majeure et une cause fréquente d'arrêt de l'ITO dans les formes les plus sévères d'APLV,

malgré l'ajustement des doses aux symptômes [9-11]. Dans ces cas d'échec, l'adjonction d'omalizumab à l'ITO peut être alors décidée après une discussion collégiale d'experts.

2. Immunothérapie orale au lait de vache en association à l'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE ayant une indication dans l'asthme sévère à partir de 6 ans, l'urticaire chronique à partir de 12 ans et la polyposse nasosinusienne de l'adulte. Dans le cadre de l'ITO, l'omalizumab est généralement débuté 8 semaines avant l'initiation de l'ITO et maintenu pendant la phase d'escalade, dans la littérature, voire jusqu'à la maintenance, en pratique. Il permet de diminuer les effets secondaires allergiques induits par les IgE et ainsi de tolérer des montées de doses rapides, notamment chez des patients les

plus sévères en échec d'ITO [12]. Cette alternative à l'ITO classique est à réserver aux formes sévères d'AA, notamment d'APLV, pour lesquels il existe un échec d'ITO avec des réactions indésirables sérieusement incommodes, sévères ou des antécédents d'anaphylaxies accidentelles pour des doses d'allergènes infimes. Cependant, la question de son interruption est une limite principale de l'omalizumab. En effet, les symptômes allergiques induits par les IgE récidivent fréquemment à l'arrêt de l'omalizumab, ce qui pousse soit à poursuivre le traitement sans perspective claire d'interruption, soit à diminuer à nouveau les doses d'ITO, avec un risque évident d'abandon de l'ITO en cas de persistance des symptômes. Quoi qu'il en soit, la décision de mise sous traitement, son interruption et la prise en charge de l'ITO associée, dans le cadre d'une APLV sévère, doivent être réalisées dans un centre d'expertise et de recours en AA de l'enfant.

Prévenir l'évolution vers les formes sévères : la meilleure prise en charge de l'APLV sévère

Devant les difficultés de prise en charge de l'APLV sévère et persistante, il apparaît primordial d'essayer de modifier l'histoire naturelle de l'APLV avant que celle-ci ne devienne sévère. L'expérience des centres experts en ITO alimentaire, ainsi que les résultats récents d'études menées sur l'ITO à l'arachide dans une population jeune (1-3 ans), suggèrent que le jeune âge est un facteur essentiel de réussite d'une ITO [13].

Comme évoqué précédemment, l'introduction précoce du lait cuit chez les enfants avec APLV accélère leur guérison [6]. Cette pratique s'apparente à une ITO au lait cuit dès la diversification alimentaire et est déjà réalisée par certains pédiatres dans leur pratique courante. Des études ont également rapporté l'intérêt de débuter une ITO au lait frais dilué dès le diagnostic d'APLV, indépendamment de l'âge, avec une acquisition

Le dossier – Allergologie

de tolérance totale de lait frais chez plus de 97 % des enfants en quelques mois seulement, sans réaction sévère [14, 15]. Au cours de l'ITO au lait de vache, plus la concentration en IgE spécifique est élevée, plus la durée pour obtenir une tolérance est longue, avec un risque d'abandon plus important [9], justifiant *a priori* l'intérêt de débiter l'ITO le plus précocement possible.

D'un point de vue immunologique, il existe donc un rationnel très fort en faveur d'une initiation précoce de l'ITO, qui permet d'installer des mécanismes régulateurs alors que les IgE spécifiques du lait de vache sont encore bas chez les nourrissons allergiques. L'ITO précoce pourrait ainsi être une stratégie thérapeutique de l'APLV et une stratégie de prévention secondaire de l'APLV sévère efficace, sécuritaire et rapide. À l'inverse, imposer l'éviction stricte du lait de vache, en attendant une possible acquisition naturelle de la tolérance, représenterait une perte de chance de rémission pour un nombre conséquent d'enfants allergiques et un risque majeur d'évolution vers une forme sévère d'APLV.

Conclusion

La prise en charge de l'APLV persistante et sévère nécessite un adressage en centre de recours et d'expertise en AA de l'enfant, pour une prise en charge multidisciplinaire basée sur l'ITO personnalisée. Cependant, il apparaît urgent de ne pas

attendre l'évolution vers les formes sévères d'APLV en débutant l'ITO précocement après le diagnostic, car c'est le seul traitement existant pouvant modifier l'histoire naturelle de l'allergie.

BIBLIOGRAPHIE

1. DÖLLE-BIERKE S, HÖFER V, FRANCUZIK W *et al.* Food-induced anaphylaxis: data from the european anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;11:2069-2079.e7.
2. SAVAGE J, SICHERER S, WOOD R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:196-203.
3. NOWAK-WĘGRZYNA, BLOOMKA, SICHERER SH *et al.* Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:342-347.e2.
4. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH *et al.* Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128:125-131.e2.
5. SKRIPAK JM, MATSUI EC, MUDD K *et al.* The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:1172-1177.
6. SINDHER S, LONG AJ, PURINGTON N *et al.* Analysis of a large standardized food challenge data set to determine predictors of positive outcome across multiple allergens. *Front Immunol*, 2018;9:2689.
7. ITO K, FUTAMURA M, MOVÉRARE R *et al.* The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy CMA*, 2012;10:1.
8. CRONIN C, RAMESH Y, DE PIERI C *et al.* 'Early introduction' of cow's milk for children with IgE-mediated cow's milk protein allergy: a review of current and emerging approaches for CMPA management. *Nutrients*, 2023;15:1397.
9. KAUPPILA TK, PAASSILTA M, KUKKONEN AK *et al.* Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:356-362.
10. LONGO G, BARBI E, BERTI I *et al.* Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:343-347.
11. MAEDA M, IMAI T, ISHIKAWA R *et al.* Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int*, 2021;70:223-228.
12. RIGGIONI C, OTON T, CARMONA L *et al.* Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. *Allergy*, 2024;n/a.
13. JONES SM, KIM EH, NADEAU KC *et al.* Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, 2022;399:359-371.
14. BONÉ CALVO J, CLAVERO ADELL M, GUALLAR ABADÍA I *et al.* As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr*, 2021;180:291-294.
15. BERTI I, BADINA L, COZZI G *et al.* Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:572-574.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.