



Reçu le :
20 juin 2010
Accepté le :
8 août 2010
Disponible en ligne
5 novembre 2010

Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache

Dietetic treatment of cow's milk protein allergy

C. Dupont^{a,*}, J.-P. Chouraqui^b, D. de Boissieu^a, A. Bocquet^c, J.-L. Bresson^a, A. Briand^d, D. Darmaun^e, M.-L. Frelut^a, J. Ghisolfi^f, J.-P. Girardet^g, O. Goulet^a, R. Hankard^h, D. Rieuⁱ, J. Rigo^j, M. Vidailhet^k, D. Turck (coordonnateur)^l, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

^aHôpital Saint-Vincent-de-Paul, université Paris Descartes, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris cedex 14, France

^bUniversité Joseph-Fourier, Grenoble, France

^cCHU de Besançon, Besançon, France

^dInstitut de recherche pur le développement, Marseille, France

^eUniversité Nantes-Atlantique, Nantes, France

^fUniversité Paul-Sabatier, Toulouse, France

^gUniversité Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

^hUniversité de Poitiers, Poitiers, France

ⁱUniversité de Montpellier 1, Montpellier, France

^jUniversité de Liège, Liège, Belgique

^kUniversité Henri-Poincaré, Nancy, France

^lUniversité Lille 2, Lille, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

New data on food allergy has recently changed the management of children with cow's milk protein allergy (CMPA). The diagnosis of CMPA first requires the elimination of cow's milk proteins and then an oral provocation test following a standard diagnostic procedure for food allergy, without which the elimination diet is unjustified and sometimes harmful. Once the diagnosis is made, the elimination diet is strict, at least until the age of 9–12 months. If the child is not breastfed or the mother cannot or no longer wishes to breastfeed, the first choice is a formula based on extensive hydrolyzate of cow's milk (eHF), provided that its effectiveness has been demonstrated. When eHF fails, a formula based on amino acids is warranted. eHF based on rice protein hydrolysates is an alternative to cow's milk eHF. Infant formulas based on soy protein can be used after the age of 6 months, after verification of good clinical tolerance to soy. Most commonly, CMPA disappears within 2 or 3 years of life. However, the age of recovery varies depending on the child and the type of CMPA, and whether or not it is IgE-mediated, the first being more sustainable. When the child grows, a hospital oral provocation test evaluates the development of tolerance and, if possible, authorizes continuing the reintroduction of milk proteins at home. Some children with CMPA will tolerate only a limited daily amount of cow's milk proteins. The

Résumé

De nouvelles données ont récemment conduit à modifier la prise en charge des enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Le diagnostic d'APLV doit être affirmé par l'épreuve d'éviction et de réintroduction, test diagnostique de référence, sans lequel le régime d'exclusion est injustifié, voire délétère. Dès le diagnostic affirmé, le régime d'exclusion strict s'impose, au moins jusqu'à l'âge de 9–12 mois. Si l'enfant n'est pas allaité ou que la mère ne peut plus ou ne souhaite plus allaiter, le premier choix est une préparation à base d'hydrolysate extensif (eHF) de protéines du lait de vache (PLV), sous réserve que son efficacité ait été démontrée. En cas d'échec de l'eHF, une préparation d'acides aminés est justifiée. Les eHF de protéines de riz constituent une alternative aux eHF d'origine animale. Les préparations pour nourrissons à base de protéines de soja ne peuvent être utilisées qu'après l'âge de 6 mois, après vérification de la bonne tolérance clinique au soja. L'APLV guérit habituellement au cours des 2 à 3 premières années de vie. L'âge de la guérison varie selon les enfants et le type d'APLV, IgE-médiée ou non, la première étant plus durable. Lorsque l'enfant grandit, le test de provocation orale, réalisé à l'hôpital, permet d'évaluer l'apparition de la tolérance et, si possible, de proposer la poursuite de la réintroduction à domicile. Certains enfants

* Auteur correspondant.

e-mail : christophe.dupont@nck.aphp.fr

current therapeutic options are designed to accelerate the acquisition of tolerance, which seems facilitated by regular exposure to cow's milk proteins.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

allergiques ne supporteront qu'une quantité quotidienne limitée de PLV. Les propositions thérapeutiques actuelles ont pour but d'accélérer l'acquisition de la tolérance, qui semble facilitée par l'exposition régulière aux PLV.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie, Protéines du lait de vache, Diététique, Enfants

1. Introduction

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est définie par la survenue de manifestations cliniques dues à une réponse immunologique anormale après ingestion de ces protéines. La prévalence de l'APLV varie entre 2 et 7 % selon les modes de recrutement, l'âge des populations et les critères diagnostiques [1]. La prévalence de l'allergie alimentaire perçue par les parents est supérieure à celle de l'allergie réelle [2,3]. Le diagnostic d'APLV, évoqué cliniquement, peut être aidé par le résultat des tests cutanés (*prick-tests*) ou le dosage des IgE spécifiques, ou des patchs tests, qui ne démontrent que la sensibilisation. Il doit être affirmé par l'épreuve d'éviction et de réintroduction, test diagnostique de référence pour l'allergie alimentaire, sans lequel le régime d'exclusion est injustifié, voire délétère. La confirmation de l'APLV impose en effet l'éviction des protéines du lait de vache (PLV).

L'évolution naturelle de l'APLV se fait le plus souvent vers la guérison, plus ou moins rapide selon les cas, et notamment selon le processus immunologique, IgE ou non IgE-médié, et le type de protéine lactée incriminé. L'acquisition de la tolérance orale et son maintien semblent favorisés par l'exposition régulière aux allergènes. À la situation dichotomique « enfant allergique : régime strict, enfant guéri : régime normal », toujours d'actualité chez le nourrisson, se substitue, au-delà d'un certain âge, la notion de dose tolérée par l'enfant.

Le but de cette mise au point est de préciser la prise en charge diététique (nature, durée, bénéfices et risques) de l'APLV en l'état actuel des connaissances, ainsi que les progrès récents dans la compréhension de la maladie et les modifications diététiques qui en résultent.

2. Conséquences nutritionnelles de l'allergie aux protéines du lait de vache

La symptomatologie clinique de l'APLV est polymorphe. Son retentissement nutritionnel, variable dans son expression et son intensité, doit être systématiquement évalué. Il dépend de l'importance de l'inflammation de la muqueuse intestinale, pouvant induire une malabsorption ou une entéropathie exsudative, et parfois de pertes cutanées, en cas de dermatite atopique. Les données publiées ne permettent pas de dis-

tinguer ce qui est lié à l'inflammation muqueuse et à ses conséquences, à la diminution des ingesta ou aux vomissements. La carence en fer, carence nutritionnelle la plus fréquente au cours de l'APLV, a été curieusement très peu étudiée. Une anémie ferriprive peut à elle seule révéler une APLV [4]. Dans une étude italienne, un quart des sujets carencés en fer avaient une APLV [5]. Certaines formes d'APLV du nourrisson se traduisent par une hypotrophie. Les conséquences à long terme de ces carences nutritionnelles sont mal connues.

3. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache avant la diversification alimentaire

En cas d'APLV, l'allaitement maternel, s'il est encore possible, est la meilleure solution. En cas d'impossibilité d'allaitement, le lait est remplacé par un substitut (hydrolysat) dont les protéines ont été hydrolysées pour en réduire l'allergénicité et qui doit apporter à l'enfant les éléments nécessaires à sa croissance et à son développement. Il est classique de distinguer les hydrolysats partiellement hydrolysés (pHF) des hydrolysats extensivement hydrolysés (eHF). Les pHF, encore dénommés « hypoallergéniques » ou « HA », n'ont aucune place dans le cadre thérapeutique de l'APLV et sont indiqués pour l'alimentation des nourrissons à risque d'allergie qui ne sont pas allaités, sous réserve que leur efficacité ait été démontrée par des études de bonne qualité scientifique [6]. Seuls les eHF sont indiqués pour alimenter les nourrissons ayant une APLV. Toutefois, il faut souligner qu'il n'existe pas de critères de distinction physico-chimiques, immunologiques ou d'ordre réglementaire entre pHF et eHF [7].

3.1. Allaitement maternel

Si le diagnostic d'APLV est fait au décours de l'administration de l'un des premiers biberons de préparation pour nourrissons (PPN) chez un enfant allaité au sein, l'idéal est la poursuite de l'allaitement, sans régime d'exclusion chez la mère, puisque le lait maternel était jusqu'alors parfaitement toléré.

Le lait de femme (LF) contient des protéines étrangères en petites quantités, auxquelles certains enfants peuvent réagir.

Si des manifestations d'allergie surviennent chez un enfant allaité de façon exclusive, l'APLV doit être évoquée. Un régime d'épreuve strict avec exclusion des PLV de l'alimentation maternelle durant 2 à 3 semaines doit permettre la disparition des symptômes chez l'enfant [8]. La mère doit recevoir un supplément de calcium pendant le régime d'exclusion, à raison de 0,5 à 1 g/j, et de vitamine D. Si le régime est inefficace, il doit être arrêté et une autre pathologie recherchée. Si les symptômes s'améliorent franchement ou disparaissent pendant le régime d'élimination, il sera ensuite possible de tenter un élargissement progressif du régime maternel jusqu'à la dose maximale tolérée par l'enfant.

3.2. Réglementation européenne

Au cours de l'APLV, l'enfant doit être nourri avec des préparations adéquates sur le plan nutritionnel, en substitut des PPN ou des préparations de suite, du lait de vache et des produits laitiers. La composition des préparations utilisables doit répondre à la directive européenne 1999/21 sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) [9], transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000 [10]. Certains de ces produits sont remboursés. Pour cela, ils doivent être évalués par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en général après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire (ANSES).

La Commission européenne a limité le contenu en protéines immuno-réactives des hydrolysats à moins de 1 % du contenu total en substances azotées. Elle conditionne l'usage d'un hydrolysate à des études expérimentales (les eHF administrés par voie orale ne doivent pas provoquer de réaction chez les animaux préalablement sensibilisés avec les protéines intactes qui sont à la base de la préparation) et à des essais cliniques, montrant qu'il est toléré par plus de 90 % des nourrissons souffrant d'hypersensibilité aux protéines qui sont à la base de cet hydrolysate [11].

3.3. Hydrolysats de protéines du lait de vache

Les eHF sont conformes à la réglementation européenne pour les critères biologiques et l'expérimentation animale, mais ont malheureusement fait l'objet de très peu d'études cliniques confirmant leur efficacité dans l'APLV. Ceux disponibles en France (*tableau I*) sont tous (sauf Galligène[®], nom commercial français de Nutrilon-Pepti[®]) dépourvus de lactose et leur fraction protéique est constituée soit d'hydrolysats de caséines du lait de vache (Nutramigen[®] et Pregestimil[®], avec le même hydrolysate, Allernova[®] et Nutriben APLV[®], noms commerciaux français de Frisolac[®]), soit d'hydrolysats de protéines solubles du lait de vache (Pepti-Junior[®], Alfaré[®], Galligène[®]).

La recommandation faite en 1993 par la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatriques (ESPGAN) d'utiliser des préparations contenant des protéines de poids molé-

culaire (PM) inférieur à 1300 Daltons (Da) [12] est intéressante en termes de contrôle de qualité (vérification de la reproductibilité d'une fabrication à l'autre) mais ne préjuge pas du degré d'immunogénicité ou du risque de réaction chez un enfant donné [13]. Une étude utilisant une technique de chromatographie par perméation de gel sur différents produits du marché a montré en 1993 que les hydrolysats de caséines (Nutramigen[®] – identique à celui de Pregestimil[®]) avaient une plus grande proportion de petits peptides de PM inférieur à 1500 Da (96 %), que les hydrolysats de protéines solubles : 88 % pour l'Alfaré[®], 84 % pour le Nutrilon-Pepti[®] et 85 % pour le Pepti-Junior[®] [14]. Les hydrolysats de caséines (Nutramigen[®]) contiennent également moins de peptides de PM supérieur à 6000 (0,5 %) que les hydrolysats de protéines solubles (2 % pour le Pepti-Junior[®] et le Nutrilon-Pepti[®], et 2,5 % pour l'Alfaré[®]). Pour les hydrolysats de caséines (Nutramigen[®]), le PM le plus élevé était de 7000 Da alors que pour les hydrolysats de protéines solubles, il était respectivement de 11000 Da pour le Nutrilon-Pepti[®], 12 000 Da pour le Pepti-Junior[®] et 14 000 Da pour l'Alfaré[®] [15].

L'allergénicité résiduelle in vitro des différents eHF a été testée. En inhibition de RAST, l'allergénicité résiduelle de Nutramigen[®] et Alfaré[®] serait extrêmement faible [16]. En Elisa, selon Hoffman et al., la teneur en protéines solubles et caséines résiduelles d'Alfaré[®] (respectivement 3139 et 14 408 µg/L) est supérieure à celle de Nutramigen[®] (414 et 911 µg/L), mais au moins 10 000 fois plus faible que celle du lait de vache [17]. Selon Plebani et al., le taux de caséines résiduelles est nul dans Nutramigen[®], de 0,08 % dans Pepti-Junior[®] et de 0,05 % dans Nutrilon-Pepti[®] [18]. Selon Mäkinen-Kiljunen et Sorva, le taux de β-lactoglobuline résiduelle est de 0,84 µg/L dans Nutramigen[®], de 0,91 µg/L dans Pepti-Junior[®] et de 14,5 µg/L dans Alfaré[®], soit 280 000 fois plus faible que dans le lait de vache [19]. Pour Rosendo et Barkholt, la teneur résiduelle de β-lactoglobuline est de 5 µg/L dans Nutramigen[®], 13 µg/L dans Pepti-Junior[®], 198 µg/L dans Alfaré[®] et 207 µg/L dans Nutrilon-Pepti[®] [15]. Nutramigen[®], Alfaré[®] et Pepti-Junior[®] ne réagissent pas en présence d'anticorps de lapin anti-protéines solubles tandis que Pepti-Junior[®] et Nutrilon-Pepti[®] réagissent avec les anti-caséines ; l'allergénicité résiduelle la plus faible est observée pour Nutramigen[®], devant Alfaré[®], Pepti-Junior[®] et Nutrilon-Pepti[®].

Des tests diagnostiques, RAST spécifiques ou *prick-tests* cutanés (SPT) de l'eHF considéré, ont été réalisés chez des enfants souffrant d'APLV IgE-médiée (*tableau II*). Le SPT avec Nutramigen[®] était positif chez respectivement 0/10, 6/10 et 1/42 enfants testés [20–22]. Il était également positif chez 0/15 avec Nutramigen[®] et 1/15 avec Alfaré[®], chez 0/17 avec Nutramigen[®] et 2/17 avec Alfaré[®], et chez 6/31 avec Nutrilon-Pepti[®] [16,23,24]. Le RAST était plus fréquemment positif, 2/15 enfants testés avec Nutramigen[®] et 7/15 avec Pepti-Junior[®], 4/10 avec Nutramigen[®] et 5/10 avec Alfaré[®] [16,25]. L'efficacité allergologique des eHF a été testée dans 10 études, comportant presque toutes un petit nombre d'enfants, d'âge

Tableau I

Substituts du lait de vache pour les enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV).

Analyse moyenne pour 100 mL	Unités	Nutramigen 1 LGG (Mead Johnson®)	Nutramigen 2 LGG (Mead Johnson®)	Pregestimil (Mead Johnson®)	Allernova (Novalac®)	Allernova AR (Novalac®)	Nutriben APLV Hydrolysé (Nutriben®)	Pepti-Junior Picot (Lactalis Nutrition Santé®)	Alfaré (Nestlé®)
Présentation (boîte)		400 g	400 g	450 g	400 g				
Source		Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Étiquetage (2009)	Laboratoire	Laboratoire
Hydrolysats extensifs (eHF) ou acides aminés		eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine	eHF de protéines solubles	eHF de protéines solubles				
Valeur énergétique	kcal	68	68	68	66,3	66,8	67	66	71
Protéines	g	1,9	1,7	1,89	1,6	1,6	1,6	1,8	2,1
Glucides	g	7,5	8,6	6,9	7,2	7,1	7,2	6,8	7,5
Lactose	g	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans
Malto-dextrine	g	6	7,4	4,7		4,6		5,7	6,67
Amidons	g	1,5	0	1,5		2,5			0,85
Type		Maïs	Maïs	Maïs		Maïs			Pomme de terre
Autres			Fructose 1,2	Glucose 0,7	Sirop de glucose 7,2		Sirop de glucose 7,2	1,1	Maltodextrine
Lipides	g	3,4	2,9	3,8	3,5	3,5	3,5	3,5	3,56
Acide linoléique (L)	mg	610	470	760	429	608	429	476	510
Acide alpha-linolénique (aL)	mg	54	44	54	60,5	60,8	60	88	64,4
Rapport L/aL		11,3	10,7	14,1	7,1	10,0	7,2	5,4	7,9
Acide arachidonique	mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 23 mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 23 mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 23 mg				6,7	
Acide docosahexaénoïque	mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 11,6 mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 11,6 mg	Au 1 ^{er} juillet 2010 = 11,6 mg				6,7	
Triglycérides à chaîne moyenne	g	12 %	12 %	55 %	9 %	9 %	1 %	1,8	1,4
Probiotiques		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG				0		
Calcium	mg	64	94	78	67	70,2	67	49,9	54
Phosphore	mg	53	50	51	42,9	45,9	43	27,6	36,2 (36)
Fer	mg	1,22	1,2	1,22	0,8	0,8	0,78	0,8	0,7
Mesurette	g	4,5	4,9	4,5	4,3	4,5	4,3	3,8 (4,3)	4,7
Reconstitution		13,6	14,6	13,5	0,13	13,5 %	13,0 %	12,8 %	14,2 %
Osmolarité mOsmol/L		260	325 (290)	325 (290)	185	218	185	188	194

Analyse moyenne pour 100 mL	Unités	Galliagène (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)	Modilac Expert Riz 1®	Modilac Expert Riz 2®	Nutramigen AA (Mead Johnson®)	Neocate (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)	Neocate Advance (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)
Présentation (boîte)		450 g	800 g	800 g	400 g	400 g	10 sachets de 100 g
Source		Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire
Hydrolysats extensifs (eHF) ou acides aminés		eHF de protéines solubles	eHF de protéines de riz, supplémenté en acides aminés	eHF de protéines de riz, supplémenté en acides aminés	Acides aminés	Acides aminés	Acides aminés
Valeur énergétique	kcal	66	68	68	68	71	100
Protéines	g	1,6	1,6	2	1,89	1,9	2,5
Glucides	g	7,1	7,6	8,1	7	7,9	14,6
Lactose	g	2,6	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans
Malto-dextrine	g	4,3	6	6,4	6,3	6,4	11,8
Amidons	g		1,6	1,7	0,7		
Type		Sirop de glucose	Maïs	Maïs	Tapioca	Sirop de glucose de maïs	Sirop de glucose de maïs
Autres		0,6				1,5	2,8
Lipides	g	3,5	3,4	3,1	3,6	3,5	3,5
Acide linoléique (L)	mg	463	444	407	580	579	380
Acide alpha-linolénique (aL)	mg	85	38	35	54	57,9	94
Rapport L/aL		5,4	11,7	11,6	10,7	10,0	4,0
Acide arachidonique	mg	6,7	Non		23	11,3	0
Acide docosahexaénoïque	mg	6,7	Non		11,5	6,4	0
Triglycérides à chaîne moyenne	g		0,7 g (20 %)	0,7 g (22 %)	12 %		35 %
Probiotiques							
Calcium	mg	68	61	70	64	69	50
Phosphore	mg	34	34	46	35	50	39
Fer	mg	1	0,7	1,1	1,22	1,05	0,62
Mesurette	g	3,9	4,5	4,2	4,5	4,4 (4,9)	
Reconstitution		12,9 %	13,5 %	14 %	13,6 %	14,7 %	25,00 %
Osmolarité mOsmol/L		248	200	200	312	320	520

Tableau II

Essais cliniques évaluant l'efficacité des hydrolysats extensifs de protéines : efficacité appréciée sur le pourcentage de patients ne présentant pas de réaction au cours des différents tests d'évaluation (symptômes cliniques, SPT, TPO, RAST).

Auteur (année)	Type APLV	Âge (mois)	Type d'étude	Test	Nombre de cas	Produit	Efficacité (%)
Høst (1988)	IgE-m	12-40	P, R, DA	SPT TPO	5	Nutramigen®	100
					5	Nutramigen®	100
Sampson (1991)	IgE-m	8-114	P, DA	SPT TPO	10	Nutramigen®	40
					25	Nutramigen®	100
Oldaeus (1992)	IgE-m, 14 multi-A	36-156	P, O	SPT	15	Alfaré® Nutramigen®	93,3 100
Wahn (1992)	IgE-m	5-114	P, O P, O P, O, A	RAST	10	Alfaré®	50
						Nutramigen® Prégomine®	60 30
						Alfaré® Nutramigen® Prégomine®	53 88,2 53
						Alfaré® Nutramigen® Prégomine®	75 100 87,5
Dean (1993)	IgE-m	7-288	P, O	RAST	15	Nutramigen® Peptijunior® Prégomine®	86,7 53,3 80
Halken (1993)	6 IgE-m, 10 non IgE-m	1-12	P, O	Suivi	16	Nutramigen®	100
Verwimp (1996)	?	< 3	P, R, DA	Suivi	29	Peptijunior® vs Nutrilonpepti®	79,3
					44		79,5
Giampietro (2001)	IgE-m	11-129	P, R, DA	SPT TPO	31	Nutrilonpepti®	81
					31	Nutrilonpepti®	97
Caffarelli (2002)	IgE-m	11-108	P, DA	TPO	16	Nutramigen®	93,8
Terheggen-Lagro (2002)	IgE-m	1,5-14,8 ans	P, R, DA, CO	Suivi	27	Frisolac® vs Nutramigen®	100 100

IgE : immunoglobulines E ; IgE-m : IgE-médiée.

P : prospective, O : ouverte, R : randomisée, A : aveugle, DA : double-aveugle, CO : cross-over.

SPT : skin prick-test (tests cutanés), TPO : Test de provocation orale, RAST : IgE spécifiques (Phadia®), multi-A : multi-allergiques.

Au moment de l'étude, hydrolysat de collagène de bœuf.

variable, généralement supérieur à 6 mois, présentant une allergie IgE-médiée (tableau II). Six études de Nutramigen® ont inclus un total de 97 enfants, avec une efficacité de 93,8 à 100 % [20,21,26-28]. Deux études de Nutrilon-Pepti® ont inclus un total de 75 enfants, avec une efficacité de 79,5 % [29] et de 98 % [24]. Une étude de Pepti-Junior® a inclus un total de 29 enfants de moins de 3 mois, avec une efficacité de

79,3 % [29]. Une étude d'Alfaré® a inclus 8 enfants, avec une efficacité chez 6 d'entre eux [16]. Une étude de Frisolac®, commercialisé en France sous 2 marques différentes (Allernova® et Nutriben APLV®), a inclus 27 enfants âgés de plus de 1,5 an, avec une efficacité de 75 % [28].

Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie regrette le faible nombre d'études effectuées et la faible

puissance des rares études existantes. La plupart des études concernées sont relativement anciennes et effectuées avec des formulations de produits différentes de celles des produits actuellement commercialisés. Il faut toutefois noter que, selon l'expérience des cliniciens, ces produits sont bien tolérés par la plupart des enfants allergiques.

3.4. Préparations à base d'acides aminés

Les préparations à base d'acides aminés (PAA) (Neocate[®], Neocate Advance[®] après 1 an, Nutramigen AA[®]) sont dénuées de protéines. Les seules traces éventuellement présentes dans ces préparations proviennent des contaminants issus des amidons et des fractions lipidiques (notamment de soja pour Nutramigen AA[®]). Une revue systématique de 20 études concernant l'utilisation d'une PAA (Neocate[®]) chez les patients souffrant d'APLV en a montré l'efficacité, la bonne tolérance et l'innocuité [30]. Lorsque la persistance des symptômes sous eHF évoque une allergie à ces produits, notamment dans certaines formes cliniques de l'APLV (gastro-entérocolo-proctite IgE-médiée avec retard de croissance, eczéma atopique sévère, ou symptômes survenant sous allaitement exclusif), la guérison est obtenue grâce à une PAA, avec notamment un démarrage staturo-pondéral [31,32]. En France, Neocate[®] a obtenu en 2008 de la Haute Autorité de santé (HAS) un avis d'amélioration du service attendu (ASA) de niveau II dans la prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des poly-allergies alimentaires. Une étude a montré que Nutramigen AA[®] répondait à la directive européenne de 2006 concernant la prise en charge des enfants souffrant d'APLV [33].

3.5. Hydrolysats extensifs de protéines de riz

Des hydrolysats de protéines ne provenant pas du lait de vache sont disponibles. Une étude prospective de tolérance d'un eHF de riz enrichi en lysine et thréonine a inclus 99 enfants allergiques aux PLV âgés en moyenne de 3 ans [34]. Les patients avaient souvent des IgE sériques anti-protéines de riz dans leur sérum (RAST 21/91 ; immunoblotting 70/96), mais seuls 6 d'entre eux ont présenté des réactions à cet eHF, ce qui rend la préparation utilisable chez les enfants souffrant d'APLV. Un hydrolysats de protéines de riz enrichi en lysine, thréonine et tryptophane, d'abord commercialisé en Espagne, est disponible en France (*tableau I*). Une étude de cet eHF a montré sa bonne tolérance chez 90 % des enfants (âge moyen 4,4 mois) souffrant d'APLV [35].

3.6. Préparations à base de protéines de soja

Les PPN à base de protéines de soja (PPS) sont des produits diététiques sans PLV, enrichis en méthionine, carnitine, fer et zinc. Elles contiennent des phytates, de l'aluminium et des quantités élevées de phyto-estrogènes, dont les effets potentiels sont encore mal connus chez l'enfant [36–38]. Les nourrissons souffrant d'APLV peuvent être aussi allergiques aux

protéines de soja. Cette association a été observée chez 14 % des enfants de 3 à 41 mois souffrant d'APLV IgE-médiée dans une série [39], et 10 % dans une autre série, avec peu de différence entre formes IgE-médiées ou non, mais une prévalence plus élevée chez les nourrissons de moins de 6 mois [40]. Avant 6 mois, les PPS ne sont pas indiquées chez les nourrissons allergiques aux PLV [36–38].

3.7. Produits inappropriés

La composition (teneur en protéines, lipides, acide folique, minéraux) des laits des autres mammifères (chèvre, brebis, ânesse, jument...) les rend inadaptés sur le plan nutritionnel à l'alimentation exclusive des nourrissons, qu'ils soient allergiques ou non.

Les différents « jus » de riz, d'amande, de coco ou de châtaigne, improprement appelés « laits », sont totalement inadaptés d'un point de vue nutritionnel aux besoins du nourrisson et doivent donc être formellement proscrits. Des désordres nutritionnels graves, kwashiorkor [41] et rachitisme carenciel [2,42,43], ont été décrits chez des nourrissons ayant une APLV soumis à ces régimes d'exclusion aberrants.

3.8. Recommandations d'utilisation selon les comités d'experts et les sociétés savantes

Les recommandations d'utilisation de préparations adaptées en cas d'APLV sont peu nombreuses. Le choix d'une préparation est en pratique variable selon les pays, ou même les régions : une étude australienne a montré des variations d'utilisation des PAA d'un facteur 6 à 7 selon les différents états du pays, à prévalence égale d'allergie [44].

Un groupe de travail international a publié des propositions de recommandations pour la prise en charge de l'APLV, selon que les enfants sont allaités ou non : en cas de suspicion d'APLV de gravité modérée, il recommandait d'utiliser un eHF de protéines solubles ou de caséines ; dans les formes graves (risque vital immédiat ou retard de croissance sévère) sa recommandation est d'utiliser d'emblée une PAA [8].

Un groupe d'experts australiens a proposé les eHF en 1^{re} intention chez les enfants de moins de 6 mois pour la prise en charge de l'allergie immédiate, des syndromes gastro-intestinaux et de l'eczéma atopique. Il recommandait les PPS en 1^{re} intention chez les nourrissons de plus de 6 mois présentant des réactions immédiates aux PLV, et en présence de signes digestifs ou de dermatite atopique sans retard de croissance. En cas de réaction anaphylactique, ce groupe recommandait les PAA en 1^{re} intention, tant que les tests n'ont pas été réalisés, dans la crainte d'une réaction sévère à un hydrolysats [45,46].

En 2006, le Comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESP-GHAN) a recommandé l'utilisation des eHF dans les cas d'APLV prouvée chez le nourrisson. Il conseillait de ne pas utiliser les PPS avant 6 mois. Après 6 mois, si ces préparations ont été proposées en raison de leur coût moins élevé et de leur

meilleure acceptabilité, un test de tolérance clinique aux protéines de soja doit être réalisé au préalable [37]. En 2008, l'Académie américaine de pédiatrie a recommandé l'utilisation des eHF en 1^{re} intention en cas d'ALPV prouvée et les PAA en cas d'échec des eHF [38].

4. Introduction des aliments de diversification en cas d'allergie aux protéines du lait de vache

4.1. Aliments de la filière bovine

Lors du diagnostic de l'APLV, le régime d'élimination des PLV doit être soigneusement expliqué aux parents. Il exclut le lait, les laitages, les fromages, le beurre, la crème fraîche et tous les produits industriels contenant du lait (*tableau III*). La présence de PLV est normalement indiquée sur l'étiquetage des produits, par les mentions commerciales suivantes : protéines de lait de vache, caséine, caséinates, lactosérum, petit lait, lactalbumine, sérulalbumine. Cet étiquetage doit être en conformité avec la directive 2003/89/CE modifiant la Directive 2000/13/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires [47].

Les enfants allergiques à la sérulalbumine bovine, soit 13 à 20 % des cas d'APLV, sont généralement allergiques à la viande de bœuf et de veau [48]. L'exclusion du bœuf et du veau n'est donc pas systématique en cas d'APLV. En l'absence de test diagnostique (tests cutanés ou RAST), il est logique de supprimer ces viandes lors du régime d'élimination destiné à faire le diagnostic et de tester leur tolérance au décours.

Le lactose n'est pas, en théorie, contre-indiqué dans l'APLV. Toutefois, le lactose utilisé dans l'industrie alimentaire peut, selon son degré de purification, contenir des traces non négligeables de PLV, parfois responsables d'une réaction allergique, ce qui le fait déconseiller par certains dans le sucrage des aliments destinés à l'APLV [49]. La réactivité aux traces de PLV (jusqu'à 2 %) dans un lactose de qualité « pharmaceutique » est également possible [50]. De façon comparable, des sujets allergiques aux PLV peuvent réagir à des contaminants après ingestion de probiotiques cultivés sur lactose ou sur lait [51,52]. Le nouveau Galliagène® (Nutrilon-Pepti®) contient du lactose.

Les anticorps de type IgE étant dirigés essentiellement envers les épitopes conformationnels, détruits en grande partie par la chaleur, un traitement thermique pourrait améliorer la tolérance au lait et aux produits laitiers, à l'image de ce qui est observé pour l'œuf [53]. Dans une étude récente, la majorité (75 %) d'une cohorte de 100 enfants allergiques, âgés en moyenne de 7,5 ans (extrêmes : 2,1–17,3 ans), tolérait les produits contenant du lait passé au four, c'est-à-dire, en pratique, les gâteaux et les viennoiseries [54]. La possibilité de ce type de tolérance chez des enfants plus jeunes et pour l'ensemble des cas d'APLV n'est pas connue. Par ailleurs, chez

Tableau III

Principes du régime d'élimination des protéines du lait de vache, d'après le Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire (CICBAA) (<http://www.cicbaa.com>).

Supprimer tout produit comportant une des mentions suivantes

Lait, protéines de lait, protéines de lactosérum de lait, caséine de lait, caséinate de lait, lactalbumine de lait, lactose, margarine, crème, beurre

Étiquetage

Bien lire la composition sur chaque paquet acheté, la composition pouvant varier d'un paquet à l'autre au gré du fabricant (le lait est un allergène à déclaration obligatoire)

Aliments interdits

Lait et produits laitiers
Laits pour nourrissons 1^{er} âge
Laits de suite 2^e âge et croissance
Laits HA hypoallergéniques
Lait de vache sous toutes ses formes
Tous les desserts à base de lait : entremets, flan, crème, glace
Yaourt, petit suisse, fromage blanc
Tous les fromages
Lait de chèvre, brebis, jument (risque élevé d'allergies croisées)
Lait et yaourt au soja

Viandes

Bœuf, génisse, veau (en cas d'allergie à la sérulalbumine bovine associée)
Jambon blanc, sauf si de qualité supérieure
Jambon de dinde et de poulet^a

Féculeux, céréales, produits sucrés

Bonbons acidulés
Pain de mie^a, biscottes^a
Farines lactées biscuitées
Pâtisseries du commerce
Brioques, pain au lait, pain au chocolat
Biscuits contenant du lait
Chocolat au lait et blanc, caramel
Entremets, glaces
Poudres chocolatées
Purée du commerce^a, potages industriels^a

Matières grasses

Crème
Beurre
Mayonnaises du commerce^a
Margarines^a
Sauce béchamel

^a Produit pouvant contenir du lait : bien lire l'étiquette de chaque paquet acheté.

la souris, la pasteurisation des PLV semblerait faciliter la sensibilisation allergique en favorisant leur captation par les plaques de Peyer [55].

4.2. Soja

Après 6 mois, sous réserve de la vérification préalable de la tolérance clinique, les préparations de suite à base de protéines

de soja, puis les aliments courants à base de soja (jus de soja, desserts, tofu...) peuvent être utilisés lors de la diversification alimentaire. Ces aliments sont tolérés par la majorité des enfants souffrant d'APLV, comme cela a été précisé plus haut.

4.3. Aliments des filières ovine et caprine

Les laits, fermentés ou non, fromages, ou desserts lactés de chèvre et de brebis ont un intérêt réel pour l'apport de calcium, si la tolérance au lait de vache n'a pas été acquise après 1 an. Les protéines de chèvre et de brebis présentent toutefois un certain degré de réactivité croisée avec le lait de vache et, chez les sujets souffrant d'APLV, leur tolérance dépend donc de la susceptibilité individuelle [56].

Certaines études ont évoqué la faisabilité de recettes destinées à remplacer les PPN à base de lait de vache ou de soja, utilisant notamment le poulet ou l'agneau comme source de protéines, avec de bons résultats en termes d'acceptabilité, de tolérance et de croissance staturo-pondérale [57,58]. Cantani et al. ont aussi montré la possibilité d'utiliser un régime « oligo-antigénique », dit « de Rezza », à base de viande, sans lait, sans œuf, sans blé et sans arachide [59]. Ces régimes n'ont pas leur place dans les pays où l'offre de substituts est adéquate.

5. Conséquences nutritionnelles des régimes d'élimination

5.1. Risques nutritionnels

Le régime d'éviction évite l'inflammation allergique induite par l'aliment responsable, mais il peut comporter un risque pour l'état nutritionnel et la croissance staturo-pondérale de l'enfant. Le suivi diététique de ce régime doit donc être systématique, afin de vérifier l'apport des nutriments essentiels. Une dénutrition peut être la conséquence d'un régime d'élimination non contrôlé, inadapté ou excessif [2].

Le risque nutritionnel est plus élevé en cas de poly-allergie alimentaire : le régime d'élimination peut être facilement carencé, surtout s'il comporte des exclusions multiples. L'exclusion d'aliments comme l'œuf et le poisson peut induire une carence en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) de la série n-3 [60]. Dans le travail de Christie et al., les enfants souffrant d'au moins 2 allergies alimentaires étaient légèrement plus petits (percentiles taille/âge) que ceux souffrant d'une allergie unique ($p < 0,05$) [61]. Plus de 25 % des enfants consommaient moins des 2/3 des apports recommandés en calcium, vitamines D et E. Le déficit d'apport en calcium était surtout marqué chez les enfants souffrant d'APLV ou de poly-allergies.

Le risque nutritionnel semble aussi majoré par l'association à un asthme. Les enfants présentant une APLV depuis plus de 4 ans, associée à un asthme traité par corticoïdes avaient un apport en calcium correspondant au quart des apports nutritionnels conseillés, ainsi qu'une taille, un contenu minéral

osseux, une densité minérale osseuse et un âge osseux inférieurs à ceux de la population de référence [62].

5.2. Efficacité nutritionnelle des préparations de substitution

L'efficacité nutritionnelle des eHF et des PAA a été beaucoup moins évaluée que leur tolérance allergique. L'efficacité nutritionnelle d'une préparation dépend à la fois de son efficacité vis-à-vis de l'allergie et de sa composition (variabilité de la teneur en azote, triglycérides à chaînes moyennes, acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC), Ca, fer, etc.). Seules certaines préparations commercialisées en France ont fait l'objet d'études évaluant leur efficacité nutritionnelle (Nutramigen[®], Neocate[®], Nutramigen AA[®] ont fait la preuve de leur efficacité).

L'étude de nourrissons sains alimentés avec des eHF de caséines (dont Nutramigen[®]) a montré, par rapport à une préparation standard, un statut en fer moins bon, des apports en acides aminés excessifs, se traduisant par une élévation de l'azote uréique, et une élévation des acides aminés plasmatiques, justifiant, pour les auteurs, une réduction et un meilleur équilibre des acides aminés dans certaines préparations [63].

Chez des enfants finlandais présentant une APLV prouvée, alimentés à partir de 7,5 mois environ par une PPS ou un eHF à base de protéines solubles (PeptidiTutteli[®], Valio Ltd, Finlande), supplémentés pour la plupart avec du calcium et de la vitamine D, la taille à 2 ans était proche des références nationales, les mensurations poids/taille proches du 50^e centile à 4 ans et les ingesta proches des ingesta recommandés [64]. Les enfants nourris avec une PPS avaient une tendance à un statut en fer tissulaire inférieur à celui des enfants nourris avec l'eHF ($p = 0,08$). Il n'y avait pas de différence pour le volume globulaire moyen, l'hémoglobine, le zinc, la ferritine, et les phosphatases alcalines.

Des nourrissons ($n = 58$) souffrant de dermatite atopique ont reçu dans un essai ouvert, en cas d'APLV confirmée, un eHF de riz enrichi en lysine et thréonine, une PPS ou un eHF de caséines, et, en l'absence d'APLV prouvée ($n = 30$), un régime libre [65]. Il n'y avait pas de différence significative pour le z-score de poids/âge à 2 ans entre les 3 groupes d'APLV, mais ce z-score était plus faible chez les enfants souffrant d'APLV et nourris avec l'eHF de riz que chez ceux ayant un régime libre dans les périodes 9–12 mois ($p = 0,025$) et 12–18 mois ($p = 0,02$), c'est-à-dire après l'âge de la diversification. Des nourrissons sains alimentés pendant 16 semaines avec un eHF de riz enrichi en lysine et thréonine ($n = 32$) ou avec une préparation à base de PLV ($n = 33$) avaient une croissance en poids, taille et périmètre crânien identique et des paramètres biochimiques normaux [66]. L'eHF de riz induisait des valeurs plasmatiques plus faibles de phosphore, d'azote uréique, d'acides aminés (sauf pour la thréonine, plus élevée) et du rapport acides aminés essentiels+semi-essentiels/non essentiels. Des nourrissons ($n = 93$) allaités au moins 4 mois et souffrant d'APLV

ont été allaités jusqu'à 12 mois, ou, à défaut, sevrés vers 5–6 mois de façon randomisée avec une PPS, un eHF de caséine, ou un eHF de riz [67]. Les z-scores de poids/âge et de taille/âge étaient inférieurs à la norme à 6 mois d'âge dans tous les groupes, probablement en raison de l'APLV. Les groupes alimentés avec un eHF de caséines ou de riz avaient une tendance à une plus forte augmentation de z-score poids/âge entre 6 et 12 mois que le groupe PPS. Avec l'eHF de riz, le z-score taille/âge était identique au groupe soja et au groupe allaité à 9 mois et à 12 mois. Un essai randomisé ouvert a comparé un eHF de riz enrichi en lysine, thréonine et tryptophane à un eHF de caséines chez 81 nourrissons de 4 mois d'âge moyen présentant une APLV [35]. Les nourrissons qui avaient à l'inclusion un poids inférieur à la moyenne, probablement en raison de l'APLV, avaient normalisé leur poids (50^e percentile) à l'âge de 12 mois avec l'eHF de riz et à l'âge de 18 mois avec l'eHF de caséine. La taille moyenne des nourrissons alimentés avec l'eHF de riz était restée au 50^e percentile de l'inclusion jusqu'à la fin des 2 années d'étude. Les différences de croissance en taille et en poids entre les régimes suivis, allaitement ou hydrolysats, ont été bien analysées au sein de l'étude GINI [68] : l'alimentation avec un eHF de caséine (Nutramigen®) induit une réduction transitoire de la croissance pondérale au cours de la 1^{re} année de vie, sans conséquence à long terme sur l'indice de masse corporelle (IMC) [69].

Plusieurs essais cliniques ont montré que le Neocate® permettait une croissance satisfaisante en cas d'allergie aux eHF et de polyallergie alimentaire, et une croissance identique à celle obtenue avec les eHF lorsque ces derniers étaient tolérés [30–32]. Une étude a montré que la croissance avec Nutramigen AA® était comparable à celle obtenue avec Nutramigen®, eHF à base de caséines [33].

Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie regrette que tous les hydrolysats disponibles sur le marché français n'aient pas fait l'objet d'une évaluation détaillée de leur efficacité nutritionnelle, conformément à la réglementation.

6. Adjonction de composés supposés actifs vis-à-vis de l'allergie

L'utilisation de composés supposés actifs sur la réaction immuno-allergique, en complément de l'aliment de substitution, doit être envisagée avec beaucoup de prudence dans l'état actuel du niveau de preuves. L'intérêt de certains probiotiques a été suggéré mais il n'y a pas actuellement de preuves que les probiotiques puissent contribuer au traitement d'une APLV déjà établie [70]. Un travail récent s'inscrit contre l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus casei* CRL431 et *Bifidobacterium lactis* Bb-12) dans le processus d'acquisition de la tolérance [71]. Il n'y a pas d'étude démontrant l'efficacité des AGPI-LC dans le traitement de l'APLV.

7. Durée du régime

7.1. Durée variable et guérison volontiers incomplète de l'allergie aux protéines du lait de vache

La disparition des symptômes sous régime d'éviction nécessite un délai très variable, qui peut atteindre 2 à 4 semaines [8]. L'évolution de la maladie elle-même sous régime d'éviction se fait en général vers la rémission, plus ou moins parallèle à l'évolution des tests biologiques, mais de façon parfois lente et incomplète [72–74]. Selon Høst et al., les taux de guérison sont de 45 à 50 % à 1 an, 60 à 75 % à 2 ans, et 85 à 90 % à 3 ans (avec une allergie alimentaire associée dans 50 % des cas) [75]. Selon Carroccio et al., les taux sont plus faibles, respectivement de 30, 54,5 et 70 % à 1, 2, et 3 ans [76]. Les formes persistantes d'APLV se caractérisent par :

- l'intensité de la maladie atopique familiale ;
- le délai plus long entre la consommation des PLV et la survenue des symptômes ;
- la grande fréquence des polyallergies alimentaires et des maladies allergiques associées [74] ;
- une allergie aux caséines plus qu'aux protéines solubles.

Les formes gastro-intestinales précoces ont un meilleur pronostic [31]. Les formes IgE-médiées s'associent à un risque de persistance accrue, de développement de réactions à d'autres aliments et de survenue d'asthme et de rhino-conjonctivite plus tard dans l'enfance [75,76]. Selon Saarinen et al., 15 % des enfants souffrant d'APLV IgE-médiée avaient des symptômes persistant après l'âge de 8,6 ans alors que les APLV non IgE-médiées étaient toutes guéries à l'âge de 5 ans [77]. Selon Skripak et al., la résolution spontanée de l'APLV IgE-médiée survient chez 19 % des enfants à 4 ans, 42 % à 8 ans et 79 % à 16 ans [78]. Les patients dont l'allergie persiste ont les plus forts taux d'IgE spécifiques. La coexistence d'un asthme et d'une rhinite allergique est un facteur de mauvais pronostic. La guérison de l'APLV est fréquente mais n'est pas toujours complète. Selon Kokkonen et al., certains enfants considérés comme guéris de leur APLV pourraient garder une « maladie résiduelle » et ne pas tolérer une quantité « normale » de lait et laitages [79]. À l'âge de 10 ans, les enfants ayant eu une APLV diagnostiquée pendant la 1^{re} année de la vie et considérés comme guéris de cette allergie se plaignaient dans 45 % des cas de troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales ou nausées) liés à l'ingestion de produits laitiers, contre 10 % dans le groupe témoin. La prévalence de l'intolérance au lactose lors du test à l'hydrogène expiré était de 14 % dans le groupe APLV contre 3 % chez les témoins.

La durée nécessaire du régime strict ne peut donc pas être clairement établie a priori pour un individu donné. En pratique toutefois, une APLV précoce, non IgE-dépendante, à traduction essentiellement digestive, peut avoir une durée brève, justifiant un test de réintroduction dès l'âge de 9 mois [31]. En revanche, une APLV de survenue plus tardive, IgE-dépendante, à manifestations cutanées, entre autres, risque de durer plus

longtemps et ne doit pas faire envisager un test de réintroduction avant l'âge de 1 an.

7.2. Tests de réintroduction du lait et adaptation individuelle de la durée et de la nature du régime

La fin du régime d'éviction nécessite la réalisation de tests de provocation par voie orale (TPO) au lait de vache, en général sur une journée en milieu hospitalier, suivie d'une réintroduction progressive du lait et des laitages à domicile. Les modalités de cette réintroduction doivent être discutées, notamment dans la crainte d'une réaction sévère [80-83]. Les formes IgE-médiées induisent un risque de choc anaphylactique au lait. Certaines formes non IgE-médiées, comme les entérocolites induites par les protéines alimentaires, induisent un risque de déshydratation par diarrhée et vomissements dans les 5-6 heures suivant le début du test, pouvant nécessiter une réhydratation parentérale [84].

Selon un groupe international d'experts, « le test doit être mené à l'hôpital, dans un endroit équipé pour les réactions sévères, proche d'une unité de réanimation, par un personnel médical et paramédical habitué à la réalisation de ces tests [85]. L'information des patients et de leurs familles et l'obtention d'un consentement éclairé sont essentielles. Le médecin doit être présent sur le site et les infirmières doivent en avoir l'expérience et être capables de déceler les réactions possibles. Une journée d'hospitalisation de jour est suffisante. Toutefois, une surveillance de 4 heures minimum après administration de la dernière dose est recommandée, pour couvrir la période des réactions immédiates sévères et pour le diagnostic de certaines réactions retardées. La survenue d'une réaction peut amener à une hospitalisation conventionnelle pour observation. Pour les symptômes retardés, comme l'eczéma, le TPO peut commencer dans un environnement hospitalier mais il peut se poursuivre hors de l'hôpital, après retour au domicile ».

Au décours du TPO, la réintroduction progressive des PLV se poursuit à domicile. Les réactions cliniques aux PLV peuvent

survenir jusqu'à 1 mois après le test de provocation [76]. Cette réintroduction progressive à domicile permet de déterminer la dose de PLV que l'enfant tolérera au long cours. Cette dose peut correspondre à la ration habituelle de produits laitiers dans une alimentation occidentale ou être plus restreinte chez les enfants qui gardent cette « maladie résiduelle » [79]. Aucun travail ne permet actuellement de dire quelle est la proportion d'enfants dont le TPO a permis la consommation sans difficulté d'une quantité équivalente à un biberon de lait et celle dont la tolérance au long cours des produits laitiers demeure limitée. La persistance de signes cliniques évocateurs d'une récurrence d'APLV lors de l'augmentation progressive des PLV à domicile ne doit pas entraîner ipso facto un retour à l'exclusion stricte des PLV. Plusieurs travaux récents indiquent en effet que le maintien des PLV dans l'alimentation à la dose tolérée facilite l'acquisition de la tolérance [86,87]. Cet élargissement du régime permet aussi une vie sociale plus facile. Une telle prise en charge nécessite une grande compréhension et une participation active des parents et n'est pas toujours applicable. Elle est facilitée par la connaissance des concentrations en protéines des différents laitages disponibles (tableau IV).

En conclusion, si la guérison spontanée de l'APLV est fréquente, elle n'est pas toujours complète, les enfants limitant alors la quantité de produits laitiers à la dose tolérée, c'est-à-dire celle dont l'ingestion ne déclenche pas de symptômes. La rencontre avec l'allergène, à faible dose, pourrait faciliter l'acquisition de la tolérance à cet allergène. Une fois la tolérance obtenue, la prise régulière de l'allergène est nécessaire à son maintien.

8. Normalisation du régime : difficultés d'acceptabilité

La néophobie alimentaire, c'est-à-dire le refus des enfants de manger des aliments nouveaux, normale entre 2 et 10 ans,

Tableau IV

Teneur en protéines du lait de différents produits lactés et leur équivalence (pour les protéines) en quantité de lait de vache.

Aliment	Portion	Protéines (g)	Équivalence en lait (mL)
Lait de vache	100 mL	3,2	100
Yaourt nature	125 mL	5,4	168
Petit Suisse nature 40 % MG	60 g	5,6	175
Petit suisse aromatisé	50 g	3,2	100
Fromage blanc 20 %	100 g	7	200
Beurre	100 g	0,7	21,8
Crème fraîche	100 g	2,2	68,7
Emmenthal, comté, gruyère	30 g	9	280
Camembert (1/8)	31 g	6,6	206
Fromage fondu (portion)	15 g	2,5	78
Lait fermenté	93,7 mL	2,7	84

MG : matières grasses.

semble renforcée par un régime d'éviction imposé par une allergie alimentaire. Une évaluation à l'aide d'une échelle standardisée de néophobie alimentaire et d'un questionnaire de familiarité alimentaire a montré que les enfants aux antécédents personnels d'allergie (moyenne d'âge : 7 ans 2 mois) étaient plus réticents à essayer des aliments nouveaux que leur frère ou sœur non allergique (moyenne d'âge : 9 ans 5 mois) [88]. Plusieurs facteurs majorent cette néophobie : la sévérité des symptômes, la durée du retard au diagnostic, la pénibilité du régime et la monotonie des repas.

9. Induction de tolérance et immunothérapie (en milieu spécialisé)

L'induction de tolérance consiste à essayer de « forcer » une tolérance insuffisante des PLV, en commençant par de très faibles doses, augmentées très progressivement pour induire une « désensibilisation » [89]. Le terme « immunothérapie » est probablement plus approprié : l'immunothérapie aboutit soit à une « tolérance », état définitif de non réactivité à l'allergène, indépendant de sa consommation régulière, soit à une « désensibilisation », simple augmentation du seuil réactogène. La technique de Meglio et al. étudiée chez 21 enfants ayant une APLV IgE-médiée persistant au-delà de l'âge de 5 ans, c'est-à-dire avec une chance de guérison spontanée faible, consistait à administrer une dose de lait initialement très faible (1 goutte de lait diluée au 25^e), doublée tous les 7 jours [90]. Au bout de 6 mois, 15 enfants toléraient une dose quotidienne de 200 mL de lait, 3 une dose entre 40 et 80 mL et 3 gardaient des réactions allergiques pour des doses minimales. Un protocole randomisé de « tolérance orale » chez 97 enfants de plus de 5 ans souffrant d'APLV sévère a permis au bout de 1 an de rendre 36 % des enfants traités complètement tolérants, 54 % partiellement tolérants (5–150 mL/jour de lait), 10 % ne terminant pas le protocole en raison de manifestations respiratoires ou digestives, alors qu'aucun enfant n'était devenu tolérant dans le groupe témoin [91]. Un protocole de « tolérance orale » chez 30 enfants âgés de 8 ans en moyenne et souffrant d'APLV sévère a permis au bout de 1 an à 23 % des enfants de tolérer un régime normal, à 13 % de tolérer des apports en lait \geq 150 mL/jour, et à 54 % d'avoir une tolérance partielle, 10 % étant sortis du protocole pour effets indésirables, alors qu'aucune amélioration n'était observée chez les 30 témoins non traités [92]. Le maintien de la tolérance nécessite que l'organisme soit régulièrement exposé à l'allergène, ce que confirment d'autres travaux [93]. Cette technique a pour avantage essentiel de réduire de façon substantielle les risques de réaction sévère après ingestion accidentelle de l'allergène [94].

La désensibilisation par voie sublinguale est l'adaptation à l'allergie alimentaire de la technique utilisée pour les pneumallergènes. Une étude réalisée chez des patients ayant une

APLV persistante, a utilisé du lait demi-écrémé, placé sous la langue tous les jours pendant 2 minutes à jeun, à une dose initiale de 0,1 mL, augmentée de 0,1 mL tous les 15 jours jusqu'à 1 mL. On notait une augmentation de la dose réactive au cours du TPO au bout de 6 mois, et le régime avait pu être normalisé chez 50 % des patients [95]. Cette technique, qui semble réduire le risque de survenue d'un accident allergique pour de faibles quantités de lait ou même guérir certains enfants, est simple à réaliser et sans effet secondaire notable, mais doit être confirmée par des études randomisées précisant la dose de lait à utiliser et la durée nécessaire pour optimiser les résultats.

Une technique de désensibilisation par patchs épicutanés est également envisageable, après une première étude en analysant la sécurité d'utilisation, la tolérance ainsi que les bénéfices potentiels [96].

10. Prise en charge par les parents et par l'école

10.1. Information des parents

L'information des parents aux différentes étapes de la prise en charge est cruciale, notamment pour le dialogue avec les structures de prise en charge de l'enfant, comme l'école [97]. Une étude suédoise rapporte, dans ce but, une méthode d'éducation thérapeutique de groupe dans un centre de santé pédiatrique [98]. Rappelons que la mise en place d'un régime d'élimination, qui va de pair avec la reconnaissance du risque lors de l'ingestion accidentelle de produit laitier, doit s'accompagner d'une réflexion sur les conditions de mise en place du traitement par l'adrénaline en situation d'un éventuel choc anaphylactique ou d'œdème laryngé aigu. Les modalités de mise en œuvre en sont désormais facilitées par les stylos auto-injectables, dont l'utilisation peut être envisagée selon des scénarios publiés en 2005 [99].

10.2. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Le PAI doit permettre aux enfants et adolescents allergiques de suivre leur scolarité ou d'être accueillis en collectivité tout en bénéficiant de leur traitement, de leur régime alimentaire, d'assurer leur sécurité et de compenser les inconvénients liés à leur état de santé. Ses modalités en sont définies par la circulaire interministérielle 2003-135 du 8-9-2003 (Accueil en collectivité des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période, *Bulletin Officiel* du ministère de l'Éducation nationale du 18 septembre 2003 – <http://www.education.gouv.fr/bo/2003/34/MENE0300417C.htm>). Pour sa réalisation pratique, le lecteur peut consulter : Allergonews, <http://www.allergienet.com/traitement-cantine-scolaire-allergie-aliment.html>. Le médecin scolaire a pour mission d'assurer ensuite la mise en place du PAI avec la famille, l'équipe éducative, la municipalité

(responsable dans les classes de maternelles et primaires de la restauration scolaire et du temps périscolaire, garderie et centre de loisirs).

11. Conclusion et recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

- Si l'enfant présente des manifestations cliniques d'allergie aux APLV au cours de l'allaitement exclusif, il est recommandé à la mère de suivre un régime d'exclusion stricte des PLV, qui doit entraîner la disparition rapide des symptômes en moins de 1 semaine. Lorsque la guérison est obtenue, la réintroduction progressive des PLV dans l'alimentation de la mère permet de tester le niveau de tolérance de l'enfant.
- Si les manifestations surviennent au cours du sevrage, la meilleure option est la reprise de l'allaitement exclusif (sans régime chez la mère).
- Si l'enfant n'est pas allaité ou que la mère ne peut plus ou ne souhaite plus allaiter, le premier choix est une préparation à base d'eHF de PLV.
- En cas d'échec de l'eHF, une PAA est justifiée.
- À ce jour, les seuls produits dont l'efficacité a été démontrée à la fois sur le plan allergologique et nutritionnel sont : Nutramigen[®], Neocate[®] et Nutramigen AA[®].
- En cas d'anaphylaxie, d'œso-gastro-entéropathie à éosinophiles, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, il est possible d'utiliser en 1^{re} intention un eHF ou une PAA.
- Les eHF de protéines de riz offrent une alternative aux eHF d'origine animale.
- Les PPS ne peuvent être utilisées qu'après l'âge de 6 mois, après vérification de la bonne tolérance clinique au soja.
- Le régime doit être très soigneusement expliqué, ce qui inclut un apprentissage de la lecture des étiquettes ; la collaboration d'un diététicien est souhaitable initialement.
- La viande de bœuf et de veau est tolérée par la majorité des enfants souffrant d'APLV.
- Les aliments autres que le lait et ses dérivés ne sont exclus qu'en cas de poly-allergie alimentaire démontrée.
- Le respect des recommandations diététiques, leur tolérance et leur efficacité (disparition des symptômes, croissance) doivent être régulièrement évalués.
- Une supplémentation médicamenteuse peut être nécessaire (fer, calcium, vitamine D).
- La guérison spontanée de l'APLV est l'éventualité la plus fréquente et la répétition des tests de provocation orale permet de ne pas prolonger le régime inutilement.
- La guérison spontanée de l'APLV n'est pas toujours complète, et la dose de lait ou de laitages tolérée par l'enfant peut être limitée. Lorsqu'un élargissement du régime sans PLV est proposé, il doit être adapté à chaque cas en fonction de la dose tolérée par l'enfant.

Conflits d'intérêt

Dupont C. (Danone, Nestlé, Novalac, Ordesa, Sodilac), Chouraqui J.-P. (Danone, Lactalis, Mead-Johnson, Nestlé, Ordesa, Sodilac), De Boissieu D. (Danone, Mead-Johnson), Bocquet A. (Danone, Nestlé, Novalac, Sodilac), Bresson J.-L. (Syndifrais), Briend A. (o), Darmaun D. (o), Frelut M.-L. (o), Hankard R. (Danone), Ghisolfi J. (Danone), Girardet J.-P. (Danone, Mead-Johnson, Sodilac), Goulet O. (Biocodex, Danone, Mead-Johnson), Rieu D. (o), Vidailhet M. (Lactalis), Turck D. (Mead-Johnson).

Références

- [1] Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
- [2] Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:188-95.
- [3] Tuokkola J, Kaila M, Pietinen P, et al. Agreement between parental reports and patient records in food allergies among infants and young children in Finland. *J Eval Clin Pract* 2008;14:984-9.
- [4] Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl):61-6.
- [5] Ferrara M, Coppola L, Coppola A, et al. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006;11:183-6.
- [6] Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, et al. Alimentation des premiers mois et prévention de l'allergie. *Arch Pediatr* 2008;15:431-42.
- [7] Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Arch Pediatr* 2000;7:302-6.
- [8] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8.
- [9] Directive 1999/21/CE., de la Commission du 25 mars 1999 relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales, spéciales., *Journal officiel des Communautés européennes* du 7 avril 1999. L 91/29. Accessible à l'adresse suivante : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1999L0021:19990427:FR:PDF> (en date du 25 avril 2010).
- [10] Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques à des fins médicales, spéciales., Accessible à l'adresse suivante : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=3AF68361D65001D95F7ACBoBEF6277A7.tpdj016v_1?cidTexte=LEGITEXT000018764352&dateTexte=20100425 (en date du 25 avril 2010).
- [11] Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. *Journal officiel de l'Union européenne* du 30 décembre 2006. L 401/1-33. Accessible à l'adresse suivante : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l_401/l_4012006123of00010033.pdf (en date du 25 avril 2010).
- [12] Aggett PJ, Haschke F, Heine W, et al. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Pediatr* 1993;82:314-9.
- [13] Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoaller-*

- genic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
- [14] Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:189-90.
- [15] Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J Dairy Sci* 2000;83:2200-10.
- [16] Wahn U, Wahl R, Rugo E. Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolyzed protein formulas. *J Pediatr* 1992;121: S80-84.
- [17] Hoffman KM, Sampson HA. Serum specific-IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:185-9.
- [18] Plebani A, Restani P, Naselli A, et al. Monoclonal and polyclonal antibodies against casein components of cow milk for evaluation of residual antigenic activity in 'hypoallergenic' infant formulas. *Clin Exp Allergy* 1997;27:949-56.
- [19] Mäkinen-Kiljunen S, Sorva R. Bovine beta-lactoglobulin levels in hydrolysed protein formulas for infant feeding. *Clin Exp Allergy* 1993;23:287-91.
- [20] Høst A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113-8.
- [21] Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, et al. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:520-5.
- [22] Oldaeus G, Björkstén B, Einarsson R, et al. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:156-64.
- [23] Oldaeus G, Bradley CK, Björkstén B, et al. Allergenicity screening of "hypoallergenic" milk-based formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:133-5.
- [24] Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, et al. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:83-6.
- [25] Dean TP, Adler BR, Ruge F, et al. In vitro allergenicity of cows' milk substitutes. *Clin Exp Allergy* 1993;23:205-10.
- [26] Halcken S, Høst A, Hansen LG, et al. Safety of a new, ultrafiltered whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:53-9.
- [27] Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:74-9.
- [28] Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, et al. Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. *BMC Pediatr* 2002;2:10.
- [29] Verwimp JJ, Bindels JG, Barents M, et al. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a primary health care setting. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(Suppl 1):39-48.
- [30] Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808-22.
- [31] de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino-acid based formula. *J Pediatr* 2002;141:271-3.
- [32] Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78-82.
- [33] Burks W, Jones SM, Berseth CL, et al. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2008;153:266-71.
- [34] Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:311-6.
- [35] Reche M, Pascual C, Fiandor A, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:77-85.
- [36] Bocquet A, Bresson JL, Briand A, et al. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. *Arch Pediatr* 2001;8:1226-33.
- [37] Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
- [38] Bhatia J, Greer F, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.
- [39] Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
- [40] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
- [41] Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001;137:630-6.
- [42] Fox AT, Du Toit G, Lang A, et al. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:566-9.
- [43] Yu JW, Pেকেles G, Legault L, et al. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:615-9.
- [44] Kemp A. Hypoallergenic formula prescribing practices in Australia. *J Pediatr Child Health* 2006;42:191-5.
- [45] Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008;188:109-12.
- [46] Allen KJ, Davidson GP, Day AS, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Pediatr Child Health* 2009;45:481-6.
- [47] Directive 2003/89/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 novembre 2003 modifiant la Directive 2000/13/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires. *Journal officiel de l'Union européenne* du 25 novembre 2003. L 308/15. Accessible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/foodlabeling/fl_com2003-89_fr.pdf (en date du 25 avril 2010).
- [48] Martelli A, De Chiara A, Corvo M, et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):38-43.
- [49] Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348-54.
- [50] Tsuruta D, Sowa J, Kobayashi H, et al. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:370-1.

- [51] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, et al. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy* 2006;61:507–8.
- [52] Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, et al. Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics. *Acta Paediatr* 2009;98:321–3.
- [53] Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414–5.
- [54] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342–7.
- [55] Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008;63:882–90.
- [56] Carroccio A, Cavataio F, Iacono G. Cross-reactivity between milk proteins of different animals. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1014–6.
- [57] Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Wongarn R, et al. Comparisons of a chicken-based formula with soy-based formula in infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:711–5.
- [58] Weisselberg B, Dayal Y, Thompson JF, et al. A lamb-meat-based formula for infants allergic to casein hydrolysate formulas. *Clin Paediatr (Phila)* 1996;35:491–5.
- [59] Cantani A. A home-made meat-based formula for feeding atopic babies: a study in 51 children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:61–8.
- [60] Aldámiz-Echevarría L, Bilbao A, Andrade F, et al. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed with elimination diets. *Acta Paediatr* 2008;97:1572–6.
- [61] Christie L, Hine RJ, Parker JG, et al. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1648–51.
- [62] Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, et al. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allerg Immunol* 2004;15:562–5.
- [63] Hernell O, Lönnerdal B. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma amino acids, hematology, and trace elements. *Am J Clin Nutr* 2003;78:296–301.
- [64] Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005;82:140–5.
- [65] Savino F, Castagno E, Monti G, et al. Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:115–9.
- [66] Lasekan JB, Koo WW, Walters J, et al. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J Am Coll Nutr* 2006;25:12–9.
- [67] Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:599–606.
- [68] Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Period-specific growth, overweight and modification by breastfeeding in the GINI and LISA birth cohorts up to age 6 years. *Eur J Epidemiol* 2009;24:449–67.
- [69] Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or 6 years of age results from the German Infant Nutritional Intervention Study *Am J Clin Nutr* 2009;89:1846–56.
- [70] Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use—2008. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(Suppl 2):S104–8.
- [71] Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1448–54.
- [72] Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587–96.
- [73] Hill DJ, Fierer MA, Ball G, et al. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124–31.
- [74] Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28:817–23.
- [75] Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:23–8.
- [76] Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1597–603.
- [77] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869–75.
- [78] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172–7.
- [79] Kokkonen J, Tikkanen S, Savilahti E. Residual intestinal disease after milk allergy in infancy. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:156–61.
- [80] Høst A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- [81] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
- [82] Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723–8.
- [83] Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217–26.
- [84] Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371–7.
- [85] Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35–49.
- [86] Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:415–22.
- [87] Barbi E, Berti I, Longo G. Food allergy: from the loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2:212–4.
- [88] Rigal N, Reiter F, Morice C, et al. Impact du régime d'éviction sur la néophobie dans le cadre d'une allergie alimentaire chez l'enfant : étude exploratoire. *Arch Paediatr* 2005;12:1714–20.
- [89] Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61:808–11.
- [90] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7.

- [91] 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;121:343-7.
- [92] Mazer B. Specific oral tolerance induction increased tolerance to milk in children with severe cow's milk allergy. *Evid Based Med* 2009;14:50.
- [93] Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320-2.
- [94] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- [95] de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238-9.
- [96] Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1165-7.
- [97] Hu W, Grbich C, Kemp A. Parental food allergy information needs: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2007;92:771-5.
- [98] Mikkelsen A, Lissner L, Borres MP. Milk allergy school: nutritional therapy in group for parents of children with cow's milk allergy/intolerance in primary health care. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:86-90.
- [99] Sicherer SH, Simons FE. Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:575-83.