

# L'allergie aux protéines du lait de vache : Difficultés de prise en charge à long terme des formes persistantes

## Cow's milk protein allergy : Challenges in long-term management of persistent forms

Bel Hadj. I <sup>(1,2)</sup>, Mdaini. J <sup>(1,2)</sup>, Trabelsi. E <sup>(1,2)</sup>, Jerbi. B <sup>(1,2)</sup>, Hamouda. S <sup>(1,2)</sup>,  
Trabelsi. I <sup>(1,2)</sup>, Bousetta. K <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital d'Enfants Béchir Hamza, Service de Médecine Infantile B, 1007, Tunis, Tunisie

<sup>(2)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

### RESUME

**Introduction:** Les formes persistantes de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE médiée posent un problème de prise en charge à long terme. Les nouvelles techniques d'induction de tolérance sont susceptibles de modifier leur évolution. Nous nous sommes proposés de décrire les aspects cliniques et évolutifs des formes persistantes de l'APLV chez l'enfant et de relever les difficultés de leur prise en charge.

**Méthodes:** Il s'agit d'une étude descriptive menée sur une période de 13 ans (2008-2020) au service de Médecine Infantile B. Nous avons analysé les dossiers médicaux de tous les patients suivis pour APLV IgE médiée persistante.

**Résultats:** Dix-sept enfants ont été colligés. L'âge moyen au diagnostic de l'APLV était de 4 mois (0,5 à 12 mois). Les manifestations cliniques étaient cutanées (16 cas), digestives (10 cas) et respiratoires (3 cas). Les prick tests au LV étaient positifs dans 14/16 cas et le dosage des IgE spécifiques du LV positifs dans 11/13 cas. Trois patients ont bénéficié d'une réintroduction du LV en milieu hospitalier confirmant l'acquisition de tolérance. Douze patients ont suivi un protocole d'immunothérapie orale permettant l'acquisition d'une tolérance du LV chez 11/12 patients. Deux patients avaient une forme sévère ne permettant pas une réintroduction. L'âge moyen de l'acquisition d'une tolérance au LV était de 6,47 ans (3,6 à 12,5 ans).

**Conclusion:** L'immunothérapie orale, seul traitement permettant de modifier le pronostic de l'APLV, devrait être entreprise dès la confirmation du diagnostic d'APLV IgE médiée afin de faciliter l'acquisition de tolérance du LV.

**Mots clés :** Enfant, Tests cutanés, Immunoglobuline E, Test de provocation, Désensibilisation, Tolérance immunitaire

### ABSTRACT

**Introduction:** Persistent forms of IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA) present a challenge for long-term management. New tolerance induction methods may change their course. We aimed to describe the clinical and evolutive aspects of persistent CMPA in children and to highlight the management challenges.

**Methods:** We conducted a descriptive study over a 13-year period (2008-2020) in the Pediatric Medicine B department. We analyzed the medical records of all patients followed for persistent IgE-mediated CMPA.

**Results:** Seventeen children were included. The mean age at diagnosis of CMPA was 4 months (0.5 to 12 months). Clinical manifestations were cutaneous (16 cases), digestive (10 cases), and respiratory (3 cases). Milk prick tests were positive in 14/16 cases and milk-specific IgE levels were positive in 11/13 cases. Three patients underwent reintroduction of milk in a hospital setting, confirming the acquisition of tolerance. Twelve patients followed an oral immunotherapy protocol, resulting in the acquisition of milk tolerance in 11/12 patients. Two patients had a severe form that precluded reintroduction. The average age at CM tolerance acquisition was 6.47 years (3.6 to 12.5 years).

**Conclusion:** Oral immunotherapy, the only treatment that can improve the prognosis of CMPA, should be started as soon as the diagnosis of IgE-mediated CMPA is confirmed in order to promote tolerance to cow's milk.

**Key words :** Child, Skin Tests, Immunoglobulin E, Provocation Test, Desensitization, Immune Tolerance-immunitaire

---

Auteur Principal :

**Imen Bel Hadj**

Email : imen.belhadj@fmt.utm.tn

## INTRODUCTION

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant [1]. Elle touche 2 à 5% des nourrissons dans le monde [2] et représente l'allergie alimentaire la plus fréquente en Tunisie. L'évolution naturelle de l'APLV permet une acquisition de tolérance avant l'âge de 5 ans dans 50% des cas et avant l'adolescence dans 80% des cas [3]. Cependant une proportion non négligeable des patients garde une APLV persistante, définie par l'absence d'acquisition de tolérance au-delà de l'âge de 3 ans [4]. Ces patients présentent une morbidité à moyen et long terme non négligeable, avec une altération de la qualité de vie et un impact psychologique, familial et social important. Ils nécessitent une prise en charge spécialisée leur permettant d'éviter l'anaphylaxie et d'accéder aux nouvelles thérapeutiques aidant à l'acquisition de tolérance [5]. C'est dans cette optique que nous avons entrepris de décrire les aspects cliniques et évolutifs des formes persistantes de l'APLV chez l'enfant et de relever les difficultés de leur prise en charge.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et rétrospective, menée sur une période de 13 ans, allant du 01/01/2008 au 31/12/2020, au service de Médecine Infantile B de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis. Nous avons inclus tous les patients suivis pour APLV IgE médiée persistante. Le diagnostic d'APLV IgE médiée a été retenu sur une histoire clinique compatible (signes cutanés et/ou digestifs et/ou cardio-respiratoires apparaissant dans un délai de 2 heures après l'ingestion de protéines de lait de vache (PLV)) associée à une exploration allergologique confirmant le mécanisme IgE médié de l'APLV (pricks tests, dosage IgE spécifiques et/ou test de provocation orale (TPO)) [4]. L'APLV était définie comme persistante en cas de persistance des signes cliniques au-delà de l'âge de 3 ans [4]. Nous n'avons pas inclus les enfants ayant une APLV persistante et suivis pour une période inférieure à 6 mois ou dont la prise en charge a été poursuivie dans un autre service que le service d'étude. Nous avons exclu de l'étude les patients avec des dossiers incomplets ou inexploitable. Nous avons précisé pour chaque observation les antécédents d'atopie familiale ou personnelle, les antécédents périnataux (terme de la naissance, poids de naissance, voie d'accouchement), le régime alimentaire dès la naissance (allaitement maternel, lait infantile, diversification), les caractéristiques cliniques de l'APLV (âge de début, symptômes) et les résultats de l'exploration allergologique (pricks tests, dosage des IgE spécifiques, TPO). Pour les pricks tests, un test était considéré positif lorsque le diamètre de la papule de l'allergène du lait de vache (LV) était supérieur à la moitié du diamètre de la papule du témoin positif et supérieur à 3 mm [6]. Pour le dosage des IgE

spécifiques, il était considéré positif en cas de taux supérieur à 0,1 UI/ml [7]. Nous avons également relevé les données de la prise en charge initiale : modalités du régime alimentaires, la trousse d'urgence qui comportait un antihistaminique oral, un stylo injecteur d'adrénaline pour les plus de 1 an et un bronchodilatateur de courte durée action associé à des corticoïdes oraux pour les patients asthmatiques. Les caractéristiques évolutives clinique et allergologiques ont été précisées. Les réintroductions des PLV à domicile de manière accidentelle ou sous forme d'immunothérapie orale (ITO) ont été relevées. L'ITO était personnalisée pour chaque patient, basée sur les principes de l'échelle de lait de Bidat et al. [8], adaptée aux produits tunisiens équivalents, débutant par du lait cuit avec augmentation progressive des quantités de PLV et diminution progressive du taux de cuisson, par des paliers de 2 à 4 semaines. Les doses initiales de lait ont été fixées selon les éventuelles réintroductions à domicile, et/ou le résultat du TPO de réintroduction s'il a été réalisé avant l'ITO. Nous avons précisé la durée du suivi, l'âge d'acquisition d'une tolérance au PLV et l'apparition d'autres atopies au cours du suivi. Les données collectées ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 22.0. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les valeurs qualitatives. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé des moyennes, des médianes, des écarts types et déterminé l'étendue. L'anonymat a été respecté pour la collecte et l'analyse des données. Notre étude ne pose aucun problème éthique et nous déclarons n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## RESULTAS

Nous avons colligé 17 observations de patients présentant une APLV persistante avec un sex-ratio de 2,4. Une atopie familiale a été notée dans huit cas : une atopie maternelle dans trois cas (Rhinite allergique (N=2) et Eczéma (N=1)), une atopie paternelle dans quatre cas (Rhinite allergique (N=2) et Asthme (N=2)) et une atopie dans la fratrie dans un cas (Asthme). Tous nos patients sont nés à terme avec un poids de naissance entre 2800 g et 4200g (par voie haute dans trois cas et par voie basse dans 14 cas). Onze patients ont bénéficié d'un allaitement maternel dès la naissance, avec une durée moyenne de l'allaitement maternel de 15,6 mois (5-34 mois) et une médiane de 12 mois +/- 9,34. La durée médiane de l'allaitement maternel exclusif était de 4 mois +/- 1,8. Pour cinq patients, l'allaitement était mixte dès la naissance. L'âge médian d'introduction des PLV était d'un mois +/- 3,7, avec un âge moyen de début de la diversification de cinq mois (4 à 6 mois). L'âge moyen du diagnostic d'APLV était de quatre mois (15 jours à 12 mois), il a été posé suite à des signes de réaction allergique secondaire à l'ingestion de lait infantile dans neuf cas et d'un produit laitier (petit suisse,

yaourt) dans six cas. Le délai d'apparition des manifestations cliniques par rapport à la prise de LV était entre quelques minutes et deux heures dans tous les cas. Les manifestations cliniques initiales étaient essentiellement cutanées et digestives : une urticaire (16 cas), un érythème péribuccal (3 cas), des vomissements aigus (6 cas), une diarrhée aiguë (3 cas) et des rectorragies (1 cas). D'autres symptômes ont été rapportés à type de dyspnée sifflante (2 cas) et de toux spasmodique (1 cas).

Pour le bilan allergologique : les pricks tests au LV ont été pratiqués chez 16 enfants, à un âge moyen de 29,3 mois (9 à 92 mois). Ils étaient positifs dans 14 cas avec un diamètre moyen de la papule du LV de 10,5 mm (4 à 22 mm). Le dosage des IgE spécifiques a été réalisé chez 13 patients à un âge moyen de 31,5 mois (5 à 99 mois). Il était positif chez 12 patients (Tableau 1). Aucun patient n'a eu recours à un TPO diagnostique pour confirmer l'APLV.

**Tableau 1 :** Dosage des Ig E spécifiques des patients ayant une allergie aux protéines de lait de vache persistante au moment du diagnostic positif

| IgE spécifiques (UI/ml) | Nombre de patients | Taux moyen (UI/ml) | Extrêmes (UI/ml) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Lait de vache           | 12                 | 12,2               | 0,31 – 39        |
| Alphalactalbumine       | 7                  | 3,18               | 0,56 – 7,31      |
| Bétalactoglobuline      | 8                  | 1,39               | 0,2 – 4,55       |
| Caséine                 | 2                  | 2,89               | 0,19– 5,6        |

Concernant la prise en charge initiale, l'allaitement maternel a été maintenu chez 14 patients et 10 patients ont été mis sous un hydrolysate de PLV pour une durée moyenne de 22,7 mois (5 à 44 mois). Trois nourrissons ont présenté une allergie aux hydrolysats de PLV et ont été mis sous un hydrolysate exclusif de protéines de riz avec une bonne tolérance. Au cours du suivi, une prise accidentelle de LV a été observée chez cinq patients à un âge moyen de 17,4 mois, entraînant des manifestations cliniques à type d'urticaire (N=5), de dyspnée (N=2) et de toux (N=1). Deux patients n'ont pas bénéficié de réintroduction médicalement assistée, en raison de nombreuses réintroductions accidentelles à domiciles (trois et cinq réactions respectivement) entraînant des anaphylaxies (urticaire et dyspnée dans les deux cas). Les pricks tests au LV de contrôle chez ces deux patients étaient positifs et le dernier dosage de contrôle des IgE spécifique au LV était à 85 UI/ml chez l'un des patients. A la fin de l'étude, ces deux patients n'avaient pas acquis de tolérance aux PLV à un âge de 8,5 et 14 ans.

Deux patients ont eu une réintroduction de PLV en milieu hospitalier au moyen d'un TPO au LV cru devant un prick test au LV négatif et un dosage des IgE spécifique négatif ou faiblement positif (0,52 UI/ml) avant le TPO. La réintroduction s'est dérou-

lée sans manifestation allergique et une acquisition de tolérance a été confirmée pour ces deux patients à un âge de 3,6 ans et de 8 ans.

Un patient a bénéficié d'une réintroduction de LV en milieu hospitalier sous forme de LV cru à l'âge de 3,6 ans. Le bilan allergologique avant TPO de réintroduction avait montré au prick test une papule de LV de 5 mm pour une taille de la papule d'histamine à 5 mm, et au dosage des IgE spécifiques, un taux de LV à 5,54 UI/ml. A la dose cumulée ingérée de 50 ml de LV, l'enfant a présenté une rhinite associée à une conjonctivite, rapidement améliorées par la prise d'antihistaminique par voie orale. Devant l'échec du TPO, l'enfant a été remis sous régime sans PLV. Un deuxième TPO de réintroduction a été réalisé après 6 mois, avec succès de la réintroduction et une acquisition de tolérance déclarée à l'âge de 4,2 ans.

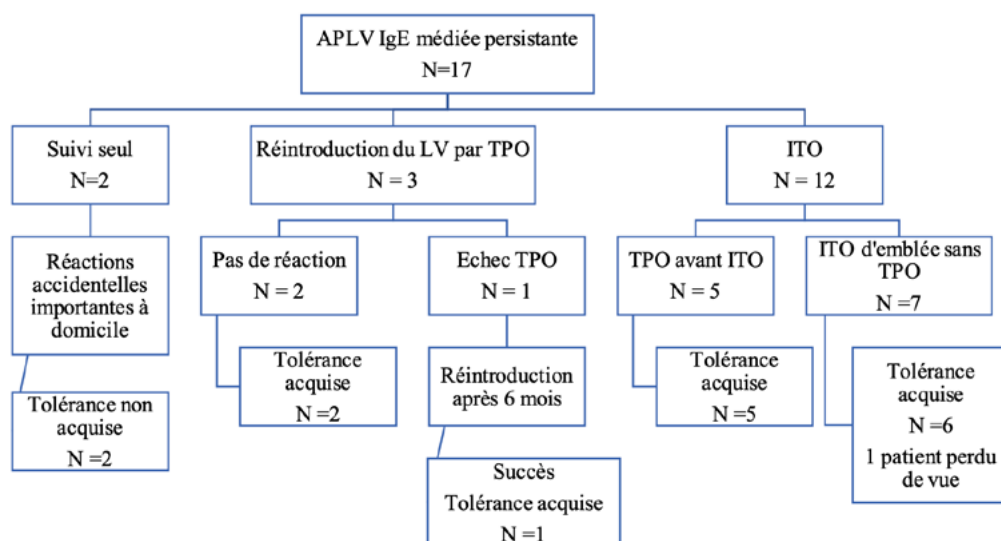
Douze patients ont bénéficié d'une ITO. Cinq parmi ces patients ont eu un TPO avant le début de l'ITO. Ce TPO a été précédé d'un bilan allergologique de contrôle dans quatre cas, avec des pricks tests positifs dans tous les cas et un taux moyen des IgE spécifiques du LV à 9,48 UI/ml (3,68 à 21 UI/ml). Il s'agissait d'un TPO au LV cuit dans quatre cas et d'un TPO au LV cru dans un cas. Le TPO s'est déroulé sans incidents pour deux patients. Trois patients ont présenté une réaction à une dose réactionnelle moyenne de 13,66 ml de LV (10 à 16 ml de LV). Une ITO a été démarrée après le TPO pour les cinq patients.

Pour sept patients, une ITO a été démarrée d'emblée à domicile sans réaliser de TPO. Cette ITO s'est basée sur la tolérance des produits contenant des PLV consommés accidentellement à domicile.

Des réactions légères à type d'urticaire péribuccale, picotement des lèvres et/ou oedème des lèvres ont été observées au cours des ITO dans quatre cas, rapidement améliorées par antihistaminique oral. Un ajustement de l'ITO quelques jours après la réaction a été réalisé dans les quatre cas, permettant la reprise de l'ITO sans récurrence des réactions. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé avec absence de recours à l'adrénaline pour tous les patients.

L'ITO a permis une acquisition de tolérance pour 11/12 patients, un patient a été perdu de vue avant la fin du protocole de l'ITO. Cette tolérance a été acquise à un âge moyen de 6,8 ans (4 à 12,5 ans). La figure 1 résume la prise en charge de tous nos patients.

**Figure 1 :** Prise en charge des patients ayant une allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée persistante



APLV : Allergie aux protéines de lait de vache - LV : lait de vache - TPO : Test de provocation orale - ITO : Immunothérapie orale

La durée moyenne du suivi des patients était de 70 mois (39 mois à 10 ans). L'âge moyen global de l'acquisition d'une tolérance au LV était de 6,47 ans (3,6 à 12,5 ans). Neuf enfants ont développé au cours du suivi d'autres manifestations atopiques : un asthme (7 cas), un eczéma (3 cas), une rhinite allergique (1 cas), une conjonctivite allergique (1 cas) et une allergie à l'oeuf (1 cas).

## DISCUSSION

Notre étude a permis de tracer le long parcours médical des patients présentant une APLV IgE médiée persistante. Forte par la longue durée de suivi (jusqu'à 10 ans pour certains patients), notre étude a permis de décrire les différentes étapes permettant de mener les patients avec APLV persistante vers l'acquisition de tolérance. Cette étude révèle les débuts de l'ITO dans l'APLV au sein d'une population pédiatrique tunisienne, ses contraintes et son efficacité, puisqu'elle a permis une acquisition de tolérance à tous les patients qui l'ont suivie malgré un âge de début tardif. Il s'agit, en effet, de la première publication tunisienne qui décrit le parcours de l'ITO dans l'APLV. Cependant notre étude se heurte à plusieurs limites, principalement le faible échantillon, le caractère monocentrique de l'étude ainsi que l'hétérogénéité aussi bien des protocoles d'ITO entre les patients par absence de protocole unifié que des prises de décision différentes entre les allergologues du service d'étude.

La lourde morbidité de l'APLV persistante a motivé de nombreuses études à identifier les facteurs de risque de persistance de l'APLV afin de distinguer rapidement cette population difficile à gérer à long terme. Les facteurs associés à la persistance de

l'APLV dans l'étude de Azzabi et al.[9], menée chez 46 enfants avec APLV persistante, étaient : une réaction immédiate ( $p = 0,003$ , OR = 5,01), la présence de signes cutanés ( $p = 0,042$ , OR = 3,09), la présence d'un érythème cutané ( $p = 0,034$ , OR = 3), un diamètre de la papule de plus de 10 mm au test cutané initial ( $p = 0,005$  ; OR = 4,37) et un taux initial d'IgE anti-LV supérieur à 2,5 UI/ml ( $p = 0,001$  ; OR = 9,5). L'étude de Aissa et al. [9] a montré que le type immédiat des manifestations cliniques (OR =19,21 ;  $p = 0,04$ ) et l'existence d'un asthme (OR=16,32 ;  $p = 0,02$ ) étaient indépendamment liés au risque de persistance de l'APLV. Dans notre étude une atopie familiale a été retrouvée dans 8/17 cas et un asthme s'est développé au cours de l'évolution chez sept patients.

Le diagnostic positif d'une APLV IgE médiée est le plus souvent simple, rapidement confirmé par les pricks tests et/ou le dosage des IgE spécifiques [10]. Dans notre étude, les manifestations les plus courantes étaient cutanées (urticaire) suivies par les symptômes gastro-intestinaux puis respiratoires, comme observé dans des études similaires [11]. Les pricks tests ont été réalisés avec l'aliment natif (une goutte de LV) dans 16 cas revenant positifs dans 14/16 cas. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Aissa et al. [10]. L'absence de positivité du prick test au LV chez tous nos patients s'explique par le long délai de réalisation de ce test chez les patients, pratiqués dans certains cas à un âge proche de l'acquisition de la tolérance (un âge moyen de réalisation du prick test de 29,3 mois (9 à 92 mois) versus un âge moyen du diagnostic positif d'APLV de quatre mois (15 jours à 12 mois)). En effet, le prick test n'étant pas de réalisation aisée ni courante

chez la plupart des pédiatres, il est souvent réalisé secondairement, lorsqu'il est adressé à la consultation allergologique après plusieurs mois de suivi. Pour le dosage des IgE spécifiques, il a été réalisé dans notre étude chez 13 patients, revenant positif dans 11/13 cas. Dans l'étude de Aissa et al. [10], il était positif dans 52% des cas d'APLV, cependant ce faible taux d'IgE positifs peut être expliqué par la particularité de la cohorte de Aissa et al., englobant aussi bien les formes IgE que non IgE médiées de l'APLV. Dans notre étude, le dosage des IgE spécifiques négatif chez certains patients peut être expliqué, comme pour le prick test au LV, par un long délai de réalisation entre le début des symptômes et le dosage. L'histoire clinique étant typique chez tous nos patients, le diagnostic positif a été posé rapidement et confirmé aussi bien par l'exploration allergologique que par le suivi sous régime sans PLV. Aucun patient n'a nécessité un TPO pour confirmer le diagnostic.

Une fois le diagnostic d'APLV posé, une éducation des familles est préconisée afin de maintenir une stricte éviction des PLV avec un plan d'action écrit [13]. Le régime sans PLV comporte un substitut du LV ainsi qu'une éducation des parents sur la lecture des étiquetages pour éviter les produits industriels contenant des PLV. Dans notre étude, un allaitement maternel a pu être maintenu pour 14/17 enfants, qui le mode d'alimentation le plus approprié pour le nourrisson [13], 13/17 enfants ont reçu un hydrolysate de lactosérum de PLV et trois enfants ont nécessité une formule à base de protéines de riz devant l'absence de tolérance des hydrolysats de PLV. Les substituts aux laits infantiles chez nourrissons ayant une APLV sont les hydrolysats de PLV en première ligne, ainsi que les formules lactées à bases de protéines végétales comme les formules à base de protéines de riz [13]. Les préparations à base d'acides aminés, très coûteuses, sont réservées aux formes sévères avec allergie aux hydrolysats et/ou aux protéines végétales [13].

L'ITO ayant prouvé son efficacité dans l'induction de tolérance, la persistance de l'APLV au-delà de l'âge de 4-5 ans doit conduire à envisager une réintroduction des PLV dans le régime de l'enfant sous forme cuite, crue ou fermentée [14]. En effet, l'ITO accélère la guérison de l'APLV, limite le risque de réactions graves lors d'une prise accidentelle de LV, facilite le régime alimentaire et améliore globalement la qualité de vie [15]. Une méta-analyse Cochrane a conclu que l'ITO est efficace pour induire une tolérance chez la plupart des patients atteints d'APLV IgE médiée. Cependant le risque d'engendrer des réactions graves limite son utilisation dans des centres ayant une expérience dans la pratique de l'ITO [16]. En effet, mener une ITO à domicile n'est pas dénué de risque, particulièrement chez les patients avec des formes sévères ou associées à un asthme, où le risque d'anaphylaxie induite par l'ITO n'est pas faible. Ces patients doivent avoir une trousse d'urgence avec un plan d'action écrit, bé-

néficier avec leurs parents d'une éducation thérapeutique leur expliquant comment faire face à une réaction, être alertés sur les facteurs aggravants une réaction allergique (activité physique, épisode infectieux, forte chaleur, menstruations...) et être surveillés de près par une équipe médicale entraînée [14].

Le timing et le protocole utilisé pour mener au mieux cette ITO doit prendre en compte l'histoire clinique, la cinétique des pricks tests et des IgE spécifiques, l'évolution des autres allergies alimentaires ainsi que les comorbidités [8]. Il faut prêter une grande attention aux introductions accidentelles du LV, ces prises accidentelles renseignent sur la réactivité du patient, son taux de tolérance et la sévérité des réactions induites [8]. Semblables à des TPO, ces réintroductions peuvent guider la prise en charge, en encourageant la réintroduction, une immunothérapie orale ou au contraire renforcer la restriction alimentaire. Dans notre étude, la sévérité des réactions aux prises accidentelles chez deux patients a empêché la réalisation d'une ITO.

L'absence de protocoles unifiés et la spécificité clinique, sociale et familiale de chaque enfant explique l'hétérogénéité dans les modalités de l'ITO chez les 12 patients de notre étude. Un bilan allergologique et un TPO avant de démarrer l'ITO permettent de mieux caractériser la sévérité de l'APLV afin de démarrer une ITO sécurisée à domicile. En effet, le TPO avant l'ITO permet de mieux caractériser la dose réactogène de LV cuit ou cru, de commencer l'ITO à des doses inférieures à la dose réactogène et de définir les paliers de progression [8, 14]. L'étude de Payot et al., menée en 2014, a montré que l'association d'un taux d'IgE spécifique au LV inférieur à 0,8 UI/ml et d'une papule inférieure à 2 mm permet de prédire un succès d'un TPO dans 80% des cas, démontrant ainsi l'intérêt pratique de ces deux tests dans le diagnostic et l'évaluation de l'induction de tolérance dans l'APLV IgE médiée [17]. Cependant, il n'était pas possible de déterminer un diamètre seuil du prick test ou une valeur seuil du taux des IgE LV ou caséine permettant de prédire l'échec ou le succès de la réintroduction du LV [17]. Dans notre étude, cinq parmi les 12 enfants ayant eu une ITO, ont bénéficié d'un TPO préalable avec un bilan allergologique de contrôle. Même si trois parmi ces patients ont réagi pendant le TPO, une ITO a été démarrée après le TPO, avec une dose inférieure à la dose réactogène. Onze parmi les douze enfants ayant eu une ITO, ont réussi à acquérir une tolérance totale des PLV à âge moyen de 6,8 ans (4 à 12,5 ans), prouvant une large efficacité de l'ITO dans l'APLV. Cependant l'âge d'acquisition de tolérance relativement tardif peut être expliqué par plusieurs facteurs : l'absence de possibilités d'ITO précoce, méthode encore méconnue, pour les patients pris en charge avant 2014, par l'envoi tardif des patients, pris en charge initialement en ville, vers l'équipe spécialisée pour débiter l'ITO, ainsi que par la sévérité de l'APLV de certains patients.

Afin d'optimiser les chances des patients d'acquiescer une tolérance totale ou partielle aux PLV, les nouvelles recommandations préconisent de débiter une ITO dès que possible, voire dès le diagnostic positif d'APLV IgE médiée [18]. En effet, l'APLV étant à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leurs familles, en raison de la présence des PLV dans de nombreux aliments consommés au quotidien, l'objectif de l'allergologue est de permettre une acquisition de tolérance le plus tôt possible, et en cas de non-tolérance totale, d'atteindre une tolérance permettant de diminuer le risque d'anaphylaxie en cas de prise accidentelle [19].

Un suivi à long terme doit être programmé afin de détecter et de prendre en charge précocement de nouvelles manifestations allergiques en rapport avec l'APLV mais également des autres allergies alimentaires et atopies respiratoires et/ou cutanées [19]. Dans la série de Noormahomed, 75% des enfants ayant une APLV ont présenté des symptômes respiratoires au cours du suivi avec une sensibilisation aux pneumallergènes dans 55% des cas [20]. Dans notre étude, neuf enfants ont développé au cours du suivi d'autres manifestations atopiques : un asthme (7 cas), un eczéma (3 cas), une rhinite allergique (1 cas), une conjonctivite allergique (1 cas) et une allergie à l'oeuf (1 cas).

## CONCLUSION

Autant le diagnostic d'une APLV IgE médiée persistante est simple, autant sa prise en charge à long terme est difficile. L'ITO représente une opportunité de changer l'évolution de l'APLV IgE médiée persistante, améliorant nettement la qualité de vie de l'enfant et diminuant significativement le risque d'anaphylaxie. Le chemin de l'ITO étant long et non dénué de risque, il est important d'élaborer des protocoles adaptés aux produits tunisiens et de former des pédiatres et des allergologues pouvant offrir ces thérapeutiques spécifiques au plus grand nombre d'enfants.

## Aucun conflit d'intérêt à déclarer

## REFERENCES :

- [1] Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):305-12.
- [2] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(2):221.
- [3] Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;4(2):196-203.
- [4] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-7.
- [5] Wassenberg J, Perrin Y. Allergie alimentaire de l'enfant et qualité de vie. *Rev Fr Allergol*. 2012;52(3):194-6.
- [6] Bourrain JL. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(8):661-7.
- [7] Zekhnini F, De Loye J, Pujade F. Évaluation d'une nouvelle technique de dosage des immunoglobulines spécifiques E des protéines du lait de vache. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2007;22(3):173-80.
- [8] Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr d'Allergol*. 2016;56(4):372-7.
- [9] Azzabi O, Gabsi NH, Kanzari J, Ouerda H, Ben Hefaiiedh J, Khelif S et al. Allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée: facteurs associés à la persistance. *Rev Fr Allergol*. 2025;65(Supp):104291.
- [10] Aissa K, Ben Ameer S, Kamoun F, Feki S, Kmiha S, Aloulou H, et al. Allergie aux protéines du lait de vache: histoire naturelle et facteurs de persistance. *Rev Fr Allergol*. 2017;57(1):18-23.
- [11] Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol*. 2010;38(1):8-12.
- [12] Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141-50.
- [13] Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):386-413.
- [14] Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Moulliac J, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache: guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache: quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol*. 2019;59(1):41-53.
- [15] D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MUA, Pensabene L, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. *Nutrients*. 2019;11(6):1399.

- [16] Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD009542.
- [17] Payot F, Berthiller J, Kassai B, Brunet AS, Villard-Truc F, Lachaux A. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(5):395-401.
- [18] Calvo JB, Adell MC, Abadía IG, Aznar SL, Sancho Rodríguez ML, Monzón AC, Mazas YA. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr*. 2021;180(1):291-4.
- [19] Ogata M, Kido J, Nakamura K. Oral Immunotherapy for Children with Cow's Milk Allergy. *Pathogens*. 2021;10(10):1328.
- [20] Noormahomed MT, Bourrier T, Albertini M, Boutte P. La persistance de l'allergie au lait de vache à propos de 20 cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2003;43(5):314-21.