

La réintroduction des protéines du lait de vache chez l'enfant présentant une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée : Modalités et facteurs prédictifs d'échec

Cow milk protein reintroduction in children presenting IgE-mediated cow milk allergy : modalities and failure predictive factors

Siala.N^(1,2), Lamouchi.M^(1,2), Fetni.I^(1,2), Khlayfia.Z^(1,2), Ouarda.H^(1,2), Selmi.I^(1,2), Dridi.Y^(1,2), Halioui.S, Azzabi.O^(1,2), Maherzi.A^(1,2)

⁽¹⁾ Hôpital Mongi Slim, Service de pédiatrie, 2046, La Marsa, Tunisie

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : Au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), l'acquisition de la tolérance se fait dans la majorité des cas dans un délai ne dépassant pas trois ans. La recherche de cette tolérance se fait par l'épreuve de réintroduction de lait de vache (LV) qui n'est pas dénuée de risques. Parfois, cette réintroduction est faite par les parents à domicile contre les recommandations des médecins. Le but de ce travail était d'étudier les modalités de réintroduction du LV dans notre population, de décrire ses résultats et de rechercher les facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de pédiatrie de l'hôpital Mongi Slim – La Marsa, incluant les patients suivis pour APLV IgE médiée et ayant fait la réintroduction du LV en milieu hospitalier ou à domicile sur une période de 11 ans (2005 – 2016).

Résultats : Nous avons colligé 61 patients ayant une APLV IgE-médiée. L'âge médian au diagnostic était de 4 mois. Au cours de l'évolution, 31 patients ont acquis une tolérance au lait cuit à un âge médian de 38 mois. Aucune introduction du lait cuit n'a été faite en milieu hospitalier. Une réintroduction en milieu hospitalier du LV cru a été faite chez 26 patients (43%) à un âge médian de 25 mois, avec 46% d'échec. Une réintroduction à domicile sans avis médical préalable a été faite chez 35 patients (57%) à un âge médian de 30 mois, avec 20% d'échec. La présence de signes digestifs ($p=0,029$), l'apparition d'un asthme allergique ($p=0,044$) et d'une allergie médicamenteuse ($p=0,033$), les écarts de régime ($p=0,04$) et la durée prolongée de prise d'une formule spécifique ($p=0,037$) étaient significativement associés à l'échec de la réintroduction du LV. De plus, les patients qui ont réussi la réintroduction avaient une taille de la papule du dernier Prick-test (PT) ($p=0,007$) et des taux des derniers IgE anti-LV ($p=0,012$), anti-qlactalbumine ($p=0,042$) et anti- β lactoglobuline ($p=0,026$) significativement plus bas par rapport aux patients dont la réintroduction s'est soldée par un échec. Dans l'étude multi-variée, l'augmentation de la taille de la papule du PT au cours du suivi ($p=0,014$) et un dernier taux des IgE anti-LV supérieur à 2 KU/l ($p=0,019$) ont été identifiés comme facteurs de risques liés de façon indépendante à l'échec de la réintroduction du LV.

Conclusion : L'épreuve de réintroduction est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de la tolérance en cas d'APLV. L'augmentation de la taille de la papule du PT au cours du suivi et un taux des IgE anti-LV qui reste élevé semblent prédire de l'échec de cette réintroduction. Cependant, des études multicentriques avec un effectif plus élevé seraient nécessaires pour élaborer des recommandations.

Auteur correspondant :

Siala Nadia

E-mail : sialanad@gmail.com

ABSTRACT

Background : The outcome of cow's milk allergy (CMA) usually progresses to acquisition of tolerance by three years of age, allowing a normal diet. This tolerance is tested by the oral challenge test (OCT) which is not without risk. The aim of this study was to describe the procedure of the reintroduction of cow's milk (CM) in our population, to analyze its results and to identify the risk factors of failure of the reintroduction.

Methods : We performed a retrospective study of 61 children followed in the paediatric department of Mongi Slim hospital for IgE-mediated CMA and who had a reintroduction of the CM during the period between 2005 and 2016.

Resulats : The diagnosis of CMA was made at the mean age of 4 months. On the follow-up, 31 patients developed tolerance to baked milk at a mean age of 38 months. The OCT was performed in hospital in 26 cases (43%) at a median age of 25 months, failed in 46%. Cow's milk was reintroduced at home in 35 cases (57%) at a median age of 30 months, failed in 20%. Digestive symptoms ($p=0.029$), allergic asthma ($p=0.044$), drug allergy ($p=0.033$), non-compliance to dietary avoidance ($p=0.04$) and taking specific formula for a long period ($p=0.037$) were significantly associated with failure of reintroduction of CM. A significant difference in the skin prick-test (SPT) weal size ($p=0.007$) and the last levels of cow's milk IgE ($p=0.012$), α lactalbumin IgE ($p=0.042$) and β lactoglobulin IgE ($p=0.026$) was found in patients who had successfully reintroduced the CM and those whose reintroduction had failed. Increased SPT weal size during the follow-up ($p=0.014$) and a last cow's milk IgE level over than 2 KU/l ($p=0.019$) were identified in the multivariate analysis as a major risk factor independently associated to failure of reintroduction of CM.

Conclusion : The OCT is the only tool to confirm the acquisition of tolerance to cow's milk in case of CMA. The appropriateness and timing of reintroduction should be assessed based on the results of SPT and specific IgE antibodies. Increased SPT weal size during the follow-up and elevated level of cow's milk sIgE may predict the failure of reintroduction.

Mots clés : allergie, lait de vache, enfant, test de provocation, facteurs risque

Key words : Allergy, cow's milk, child, food challenge test, risk factors

INTRODUCTION :

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une pathologie fréquente en pédiatrie, avec une incidence estimée entre 2 et 3% (1). Son évolution est souvent favorable avec une acquisition de la tolérance dans la majorité des cas avant l'âge 3 ans (2). Le traitement est le régime d'éviction des protéines du lait de vache (PLV) dont la durée ne peut être déterminée à l'avance. L'épreuve de réintroduction du lait de vache (LV) est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de tolérance et la guérison de l'APLV. Elle consiste à administrer des doses croissantes de LV sous surveillance médicale. Dans la forme IgE-médiée, la réintroduction n'est pas toujours couronnée de succès. Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs d'échec de cette épreuve. Dans notre pays, la réintroduction du LV à domicile sans avis médical préalable est une attitude assez fréquente avec parfois survenue d'accidents graves.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les modalités de réintroduction des PLV dans notre population, d'évaluer ses résultats et d'analyser les observations d'échec de cette réintroduction pour rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'échec.

PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et unicentrique menée sur les dossiers des patients pris en charge au service de pédiatrie du CHU Mongi Slim - La Marsa pour APLV IgE-médiée sur une période de 11 ans (Mars 2005 - Mai 2016).

Nous avons inclus dans notre étude les patients présentant une APLV IgE-médiée, régulièrement suivis, et ayant eu après un régime d'éviction une réintroduction des PLV en milieu hospitalier ou de façon volontaire à domicile. Les réintroductions accidentelles des PLV ont été considérées comme des écarts de régime. Nous avons considéré qu'il s'agissait d'une allergie certaine aux PLV lorsqu'elle répondait aux recommandations du « *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy* » (DRACMA) (3). Nous n'avons pas inclus les patients ayant une APLV non IgE-médiée et les enfants ayant une APLV IgE-médiée mais n'ayant pas eu de réintroduction ni en milieu hospitalier, ni à domicile. Nous avons exclu les patients dont le dossier médical n'était pas exploitable à cause des informations manquantes indispensables à notre étude ainsi que les perdus de vue. Nous avons consulté les dossiers des malades inclus et nous avons recueilli de manière rétrospective les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. Nous avons détaillé les modalités de réintroduction du lait cuit et celles de la réintroduction du LV cru en milieu hospitalier et à domicile. Nous avons considéré les explorations allergologiques (PT et RAST-PLV) comme étant initiales lorsqu'elles ont été faites avant ou dans les six mois suivant le début du régime d'éviction des PLV. Lors de la description de l'évolution, nous avons rapporté les résultats des premières et des dernières explorations.

Pour l'épreuve de réintroduction en milieu hospitalier, nous avons adopté le protocole de Christophe Dupont, pédiatre et chef de l'unité de gastro-entérologie et d'allergologie pédiatrique à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Paris, édité en Août 2000 (non publié). Un consentement écrit et éclairé était signé par le tuteur légal après avoir expliqué les différentes étapes de l'épreuve, les éventuels résultats et complications auxquelles le patient est exposé. L'épreuve de réintroduction était réalisée à l'hôpital, sous surveillance stricte, à proximité d'un chariot d'urgence. L'équipe de réanimation était préavertie, le patient étant à jeun et ayant arrêté tout traitement antihistaminique 7 jours avant l'épreuve.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 21. Nous avons réalisé une étude descriptive de la population. Pour déterminer les différents facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction, nous avons comparé deux groupes :

-Groupe 1 (G1) : Echec de la réintroduction du LV

-Groupe 2 (G2) : Succès de la réintroduction du LV

Nous avons procédé à une étude uni-variée suivie d'une étude multi-variée en régression logistique pas à pas descendante.

RÉSULTATS :

Nous avons colligé 92 patients ayant une APLV et suivis dans notre service durant une période allant de Mars 2005 à Mai 2016. Soixante et onze patients (77%) présentaient une forme IgE-médiée. Dans le groupe des patients ayant une APLV IgE-médiée (n=71), 61 ont eu au moins une réintroduction de PLV soit en milieu hospitalier, soit à domicile et ont été inclus.

Le diagnostic d'APLV a été posé dans 28 cas en ville ou dans une autre structure sanitaire avant que le patient ne soit adressé à notre service pour complètement de prise en charge. L'âge médian à la première consultation était de 12 mois (5-24) avec des extrêmes entre 10 jours et 62 mois.

Nous avons colligé 39 garçons et 22 filles, soit un sex-ratio de 1,77.

Des antécédents familiaux d'atopie ont été rapportés dans 29 cas (47%). Trois patients avaient des antécédents d'APLV dans la fratrie.

L'âge médian d'introduction du LV était de 2 mois (0,9-4) avec des extrêmes entre 1 jour et 8 mois. Dans 7 cas (11%), l'introduction des PLV était faite le premier jour de vie, et dans 17 cas (28%) en période néonatale. L'âge médian au début des symptômes était de 3 mois (1,3-5) avec des extrêmes entre 10 jours et 8 mois, soit un mois après l'introduction du LV. Douze patients présentaient des symptômes dès la période néonatale, soit 20% de la population étudiée. Le délai entre l'ingestion du LV et l'installation des symptômes était variable. La réaction était instantanée dans 23 cas (37%). Le diagnostic d'APLV a été posé à un âge médian de 4 mois (2-6) avec des extrêmes entre 15 jours et 18 mois.

Les manifestations étaient dominées par les signes

digestifs rapportés dans 70% des cas, suivis par les signes cutanés dans 62% des cas et les signes respiratoires dans 7% des cas qui n'ont jamais été isolés. Aucun patient n'a présenté un choc anaphylactique comme signe révélateur de l'APLV. Le tableau était jugé sévère dans 20 cas (33%). Le diagnostic d'APLV a été posé en moyenne après 2 réactions d'hy-persensibilité.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude, 59 avaient un PT (97%). Mais seulement 27 patients avaient un PT initial. Le test était positif dans 19 cas (70%). Le diamètre médian de la papule du PT était de 7mm (0-10) avec des extrêmes entre 0 et 25 mm. Le dosage des RAST-PLV a été réalisé chez 58 patients (95%). Mais seulement 29 patients avaient des RAST initiaux faits à un âge médian de 6 mois. Les IgE spécifiques étaient positifs dans 24 cas (83%) et ils étaient significativement élevés dans 12 cas (41%). Une trousse d'urgence a été prescrite dans tous les cas comportant de l'adrénaline, un bronchodilatateur, des corticoïdes et des antihistaminiques. La prescription s'est accompagnée d'une information et d'une éducation des parents du patient allergique. Concernant la prise en charge diététique, l'AM exclusif était maintenu dans 26% des cas, 19 patients (31%) étaient sous AM qui a été relayé secondairement par une formule spécifique, 18 patients (30%) étaient sous allaitement mixte après le diagnostic d'APLV et 8 patients (13%) étaient mis d'emblée sous une formule spécifique puisqu'ils n'ont jamais été allaités au sein. Le lait à base des hydrolysats de PLV (HPLV) était le lait spécifique le plus utilisé (44%). Trois patients ont présenté une allergie aux HPLV. Un écart de régime au cours du suivi était constaté dans 79% des cas. 59% des patients ont fait plus que 3 écarts de régime. La symptomatologie était dominée par les signes cutanés retrouvés dans 70% des cas. Trois patients ont présenté un choc anaphylactique lors d'un écart de régime.

Au cours de l'évolution, 41% des patients ont développé une autre atopie. L'asthme allergique était la manifestation la plus fréquente touchant 34% des patients. Cinq patients ont développé une dermatite atopique, 4 patients une allergie à l'œuf, 2 patients une allergie à l'amoxicilline et un patient une rhinite allergique.

Vingt sept patients (42%) avaient au moins un contrôle du PT durant le suivi. Le nombre médian de PT de contrôle était de 2 par patient avec des extrêmes allant de 1 à 7. Au cours du suivi, le PT est devenu négatif dans 10 cas. Il persistait positif dans 17 cas avec augmentation du diamètre de la papule dans 7 cas. La taille médiane de la papule du dernier PT était de 6 mm avec des extrêmes allant de 0 à 16 mm, soit une baisse de 1 mm par rapport à la taille de la papule du PT initial.

Trente deux (52%) avaient au moins un contrôle des RAST-PLV au cours de leur suivi. Le nombre médian de contrôle était de 2 par patient avec des extrêmes allant de 1 à 7. Le tableau I illustre l'évolution du taux des RAST au cours du suivi (Tableau I).

Tableau I : Evolution du taux des RAST au cours du suivi

	RAST initiaux	Derniers RAST
F2 (KU/I)	1,12	0,51
F76 (KU/I)	0,51	0,30
F77 (KU/I)	0,29	0,24
F78 (KU/I)	0,52	0,72

F2 : IgE anti-lait de vache F76 : IgE anti- α -lactalbumine
F77 : IgE anti- β -lactoglobuline F78 : Dosage IgE anti-caséine

Au cours de l'évolution, 31 patients ont acquis une tolérance au lait cuit à un âge médian de 38 mois (18-48) avec des extrêmes allant de 11 à 74 mois. Aucune introduction du lait cuit n'a été réalisée en milieu hospitalier, mais à domicile sans avis médical préalable. Les produits les plus utilisés étaient les biscuits (N=13). Nous avons recommandé pour tous ces patients de maintenir la consommation de la même quantité tolérée du lait cuit. Après avoir toléré le lait cuit, la réintroduction du lait cru a été menée pour ces patients après un délai médian de 6 mois (4-10) avec des extrêmes entre 2 et 38 mois.

Une épreuve de réintroduction en milieu hospitalier a été pratiquée dans 26 cas (43%), à un âge médian de 25 mois (13-50) avec des extrêmes allant de 12 à 91 mois. Cette épreuve a été pratiquée après un régime d'éviction de durée médiane de 22 mois (11-41) avec des extrêmes allant de 9 à 87 mois.

Un seul patient parmi les 26 n'a pas fait de PT au cours de son suivi. Onze patients avaient un seul PT sans contrôle au cours de leur suivi ; neuf parmi eux avaient un PT négatif et deux avaient un PT faiblement positif avec un diamètre de la papule de 6 mm. Quatorze patients parmi les 26 (54%) avaient un PT de contrôle avant l'épreuve pratiqué à un délai médian de 3 mois avant l'épreuve. Six patients ont négativé leur PT au cours de leur suivi, 4 patients avaient un PT positif avec augmentation du diamètre de la papule par rapport au premier PT. Cette augmentation était non significative dans deux cas (augmentation de 1 et de 2 mm). Elle était significative dans un cas de 6 à 12 mm, mais elle contrastait avec une diminution significative du taux des IgE spécifiques. Trois patients parmi ces quatre consommaient le lait cuit au moment du dernier PT. Un patient avait un PT positif mais stable à 13 mm. Trois patients ont gardé un test positif mais avec diminution du diamètre de la papule par rapport au premier PT de 2, 3 et 4 mm. Douze patients avaient un seul dosage des RAST-PLV sans contrôle au cours de leur suivi ; 10 parmi eux avaient un premier dosage négatif, et les deux autres patients avaient un dosage faiblement positif (anti-LV à 0,10 et 0,34 KU/I). Quatorze patients parmi les 26 (54%) ont fait un dosage des RAST-PLV avant l'épreuve. Ce dosage de contrôle a été fait à un délai médian de 4 mois. Six patients par-

mi les 14 ont négativé leur RAST-PLV au cours de leur suivi. Cinq patients ont diminué leurs RAST-PLV d'une moyenne de 4,94 KU/I. Un patient a gardé un taux des IgE anti-LV faiblement positif à 0,27 KU/I. Trois patients ont augmenté leurs RAST-PLV d'une moyenne de 6,2 KU/I, mais qui consommaient le lait cuit au moment du dernier dosage.

L'épreuve de réintroduction à l'hôpital était menée avec succès dans 14 cas (54%), avec poursuite sans incident de la réintroduction de LV à domicile. Un échec de l'épreuve était déclaré dans 12 cas (46%). La quantité réactogène médiane était de 30 ml avec des extrêmes allant de 1.1 à 90 ml. Quatre patients étaient remis sous régime d'éviction de PLV strict parce que la dose de lait réactogène était inférieure à 20 ml. Pour les 8 autres patients, ils étaient permis de consommer la dose maximale tolérée avant de refaire l'épreuve de réintroduction.

Une deuxième tentative de réintroduction du LV a été réalisée dans 7 cas dont 5 en milieu hospitalier après un délai de 6 mois dans 4 cas et de 20 mois dans 1 cas. L'épreuve s'est déroulée avec succès dans les 5 cas. Deux patients ont refait la réintroduction à domicile après 10 et 18 mois, sans informer le médecin traitant, avec succès dans les 2 cas. Les 5 autres patients chez qui l'épreuve de réintroduction a échoué étaient encore sous régime d'éviction.

Une réintroduction du LV à domicile était menée dans 35 cas (57%) des cas étudiés, malgré les explications faites aux parents. La mère était responsable de cette réintroduction à domicile dans 18 cas (51%). L'âge médian de la réintroduction volontaire du LV à domicile était de 30 mois avec des extrêmes allant de 9 à 78 mois. Cette réintroduction était menée après un régime d'éviction de durée médiane de 24 mois avec des extrêmes entre 7 et 72 mois.

La réintroduction du LV à domicile était réalisée chez un seul patient qui n'a jamais eu de PT au cours de son suivi. Vingt-et-un patients (60%) avaient un seul PT sans contrôle au cours de leur suivi ; il était négatif dans sept cas et positif dans les 14 autres cas. Treize patients parmi les 35 (37%) avaient au moins un PT de contrôle au cours de leur suivi. Quatre patients parmi les 13 ont négativé leur PT au cours de leur suivi. Trois patients avaient un PT positif avec augmentation du diamètre de la papule par rapport au premier PT. Cette augmentation était associée à la consommation du lait cuit dans les trois cas. Un patient avait un PT positif mais stable à 12 mm. Cinq patients ont gardé un PT positif mais avec diminution du diamètre de la papule par rapport au premier PT.

Trois patients parmi les 35 qui ont fait la réintroduction à domicile n'ont jamais eu de dosage de RAST-PLV au cours de leur suivi. Quatorze patients avaient un seul dosage des RAST-PLV sans contrôle au cours de leur suivi ; deux parmi eux avaient un dosage initial négatif, et les 12 autres patients avaient un dosage positif dont 3 faiblement positif (IgE anti-LV à 0.29, 0.35 et 0.49 KU/I). Dix-huit patients parmi les 35

(51%) avaient au moins un dosage de contrôle de RAST-PLV au cours de leur suivi. Cinq patients parmi les 18 ont négativé leur RAST-PLV au cours de leur suivi. Neuf patients ont diminué leurs RAST-PLV. Cette diminution était significative dans 5 cas. Quatre patients ont augmenté leurs RAST-PLV, trois parmi eux consommaient le lait cuit au moment du dernier dosage.

La réintroduction s'est déroulée avec succès dans 28 cas (80%). Un échec de cette réintroduction à domicile a été observé dans 7 cas (20%).

Une deuxième tentative de réintroduction du LV à domicile a été réalisée dans 2 cas après un délai de 6 et 8 mois, avec succès dans les 2 cas. Un patient a eu 2 tentatives de réintroduction du LV à domicile qui se sont soldées par un échec. Un patient a eu 3 tentatives de réintroduction du LV à domicile avec échec à 3 reprises. Les 3 autres patients n'ont pas encore refait la réintroduction.

Cinquante-et-un patients sont déclarés guéris de l'APLV (84%) à un âge médian de 27 mois avec des extrêmes allant de 9 à 91 mois. La guérison a été attestée suite à une épreuve de réintroduction faite à l'hôpital chez 19 enfants, et suite à une réintroduction à domicile chez 32 enfants.

Facteurs prédictifs d'échec de la réintroduction

-Groupe 1 (G1) : Echec de la réintroduction du LV (N=19)

-Groupe 2 (G2) : Succès de la réintroduction du LV (N=42)

La présence de signes digestifs ($p=0,029$), l'apparition d'un asthme allergique ($p=0,044$) et d'une allergie médicamenteuse au cours du suivi ($p=0,033$), les écarts de régime ($p=0,04$) et la durée prolongée de prise d'une formule spécifique ($p=0,037$) étaient significativement associés à l'échec de la réintroduction du LV. L'influence des différents facteurs épidémiologiques, cliniques, évolutifs ainsi que l'influence des facteurs liés à la prise en charge diététique sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Influence des facteurs épidémiologiques, cliniques, évolutifs et des facteurs liés à la prise en charge diététique sur les résultats de la réintroduction du lait de vache

	Groupe 1 (n=19)	Groupe 2 (n=42)	p
Facteurs épidémiologiques			
Sexratio	1.7	1.8	0,92
Atopie familiale	9 patients	20 patients	0,98
Age à l'introduction du LV	2 mois	2 mois	0,91
Age au début des symptômes	3 mois	3 mois	0,61
Age au diagnostic	4 mois	4 mois	0,48
Début néonatal	3 patients	9 patients	0,60
Facteurs cliniques			
Signes digestifs	17 patients	26 patients	0,029
Signes cutanés	11 patients	27 patients	0,63
Signes respiratoires	1 patient	3 patients	0,78
Tableau sévère	8 patients	12 patients	0,29

Facteurs liés à la prise en charge diététique			
Durée médiane de l'allaitement maternel	19 mois	12 mois	0,35
Patients mis sous formule spécifique	15	30	0,53
Patients mis sous HPLV	9	18	0,74
Patients mis sous hydrolysats de protéines de riz	6	11	0,66
Patients mis sous PPS	2	2	0,40
Durée médiane de prise de formule spécifique	24 mois	16 mois	0,037
Age médian de la diversification alimentaire	6 mois	6 mois	0,39
Facteurs évolutifs			
Asthme allergique	10	11	0,044
Allergie médicamenteuse	2	0	0,033
Autre allergie alimentaire	1	3	0,78
Dermatite atopique	0	5	0,11
Rhinite allergique	0	1	0,49
Allergie aux HPLV	2	1	0,17
Patients ayant fait des écarts de régime	18	30	0,04
Nombre médian des écarts de régime	4,5	2,5	0,028
Tolérance du lait cuit	8	23	0,36

Groupe 2 : Succès de la réintroduction du lait de vache
LV : Hydrolysats de protéines de lait de vache

Groupe 1 : Echec de la réintroduction du lait de vache
PPS : Préparation à base de protéines de soja

La taille médiane de la papule du PT initial dans le G1 était de 7 mm, et dans le G2 était de 6,5 mm (0-9,25). La différence de la taille de la papule du PT initial entre les deux groupes n'était pas significative ($p= 0,86$). Les résultats du PT initial n'avaient pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. La taille médiane de la papule du dernier PT effectué avant la réintroduction dans le G1 était de 12 mm (6-14), et dans le G2 était de 3,5 mm (0-8). Nous avons trouvé que la taille de la papule du dernier PT du G2 était significativement plus petit que celui du G1 ($p= 0,007$). Plus la taille de la papule du dernier PT était grande, plus le risque d'échec de la réintroduction n'était important. L'étude de l'évolution de la taille de la papule du PT au cours du suivi a révélé que dans le G1, il y avait une augmentation de la taille médiane de la papule de 7 à 12 mm, mais cette différence n'était pas significative ($p= 0,42$), et que dans le G2, la taille médiane de la papule du dernier PT était significativement inférieur à la taille médiane de la papule du PT initial (3,5 mm vs 6.5 mm) ($p= 0,031$). Ainsi, plus la baisse de la taille de la papule était importante, moindre était le risque d'échec de la réintroduction (figure 1)

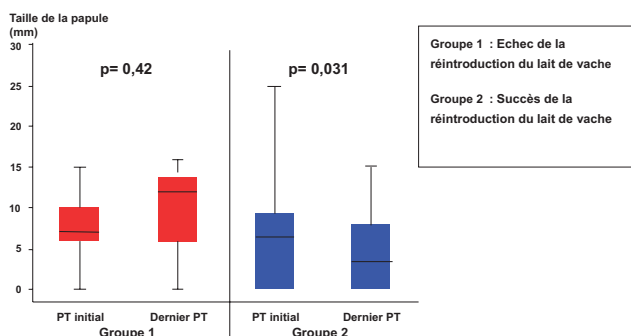


Figure 1 : Evolution de la taille de la papule du Prick-test (PT)

La négativation du PT au cours du suivi était plus fréquente dans le G2 par rapport au G1 (2 cas dans G1 vs 8 cas dans G2). Mais cette différence n'était pas significative ($p= 0,098$). L'augmentation de la taille de

la papule du PT au cours du suivi (5 cas dans G1 vs 2 cas dans G2) était un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction ($p= 0,024$).

Concernant le dosage des RAST-PLV, nous avons trouvé que le taux initial des IgE anti-LV (F2) était significativement plus bas chez les patients du G2 par rapport au G1. Concernant les derniers RAST faits avant la réintroduction, nous avons trouvé une différence significative du taux des IgE anti-LV (F2), anti- α lactalbumine (F76) et anti- β lactoglobuline (F77) qui étaient plus bas dans le groupe des patients qui ont réussi la réintroduction (Tableau 2). Concernant l'évolution du taux des RAST au cours du suivi, nous avons trouvé une différence significative entre le taux initial et le dernier taux des IgE anti-LV dans le groupe 2 ($p= 0,021$).

A l'étude multi-variée, deux facteurs de risques liés de façon indépendante à l'échec de la réintroduction ont été identifiés : l'augmentation de la taille de la papule de PT au cours du suivi ($p= 0,014$) et un taux des IgE anti-LV supérieur à 2 KU/l ($p= 0,019$).

DISCUSSION :

Notre étude a permis d'étudier les modalités et les résultats de l'introduction du LV chez les enfants ayant une APLV IgE-médiée. La réintroduction à domicile, bien que dangereuse, n'était pas négligeable dans cette série, même si les parents avaient été avertis. Plusieurs facteurs étaient associés à un risque plus important d'échec de la réintroduction du LV, dont les plus importants étaient la taille de la papule de PT réalisée avant la réintroduction et le dernier taux des IgE anti-LV.

La tolérance du lait cuit est un marqueur de transition vers l'acquisition de tolérance au lait cru (4). Le chauffage est une alternative pour rendre le LV moins allergisant en diminuant la réactivité des épitopes conformationnels thermolabiles de l' α lactalbumine et de la β lactoglobuline. Les recommandations initiales anglaises sur la réalisation de l'immunothérapie au lait cuit en pratique courante (5), en dehors de protocoles, ont été récemment reprises par Leonard et al qui ont détaillé l'introduction progressive du lait cuit (6). Ils ont montré que l'introduction de lait cuit au régime alimentaire des enfants allergiques aux PLV est souvent bien tolérée et semble accélérer le développement de la tolérance au lait cru par rapport à ceux qui l'évitent. Une revue systématique de la littérature en 2017 a conclu que la tolérance du lait cuit accélère l'acquisition de la tolérance au lait cru, augmente la probabilité de résolution de l'APLV et la probabilité de réussir l'épreuve de réintroduction (7). Il n'est pas possible à ce jour de fixer un seuil du diamètre de la papule de PT ou un taux seuil des IgE spécifiques qui permettent de prédire la réactivité au lait cuit. Néanmoins, dans une revue récente, Leonard et al suggèrent qu'il peut être intéressant d'étudier la réactivité à des produits contenant du lait cuit par TPO chez les patients dont le taux des IgE anti-LV est inférieur à 10 KU/l ou dont le taux des IgE anti-caséine est inférieur à 5 KU/l. Quand le

patient présente des IgE au-dessus de ces taux, les chances de succès du TPO au lait cuit sont faibles (6). Dans notre étude, aucune introduction du lait cuit n'a été faite en milieu hospitalier. Elle a été faite à domicile dans tous les cas. Nous avons noté que l'acquisition de tolérance au lait cuit, bien qu'elle soit plus fréquente chez les patients qui ont réussi la réintroduction par rapport aux patients qui ont échoué à celle-ci, n'était pas corrélée de façon significative aux résultats de la réintroduction. Ceci serait dû à la taille réduite de l'échantillon.

L'épreuve de réintroduction est le seul moyen qui nous permet de confirmer l'acquisition de la tolérance aux PLV. Elle consiste dans un premier temps à tester l'absence de réaction immédiate par un TPO, de préférence en milieu hospitalier, puis de poursuivre à domicile la réintroduction progressive du lait et de ses dérivés. Bien que l'acquisition de la tolérance au LV soit obtenue dans la majorité des cas dans un délai de trois ans, il n'y a pas de recommandations qui déterminent le moment optimal pour faire l'épreuve de réintroduction (8). L'âge, la sévérité du tableau clinique, les résultats des explorations allergologiques et la durée du régime d'éviction des PLV sont les principaux facteurs qui permettent au clinicien de décider du moment de la réintroduction. Dans tous les cas, elle ne doit pas être faite en cas d'un PT fortement positif, un taux des IgE spécifiques élevé ou en cas d'une réaction dans les 6 mois précédant l'épreuve.

Dans la littérature, l'âge proposé par certains est de 12 mois (9), tandis que pour d'autres la réintroduction est réalisée entre 9 et 12 mois, au moins 6 mois après le début du régime d'exclusion (10). Certains praticiens retardent cette épreuve à l'âge de 18 mois, puisque statistiquement, il faut 12 à 18 mois pour obtenir une guérison naturelle d'une APLV IgE-médiée. L'âge médian de la réintroduction du LV dans notre étude (25 mois) était plus tardif par rapport à la littérature (12 mois en France (11)). Ce retard de la réalisation de l'épreuve de réintroduction pourrait être expliqué par le retard diagnostique, la sévérité du tableau clinique, le nombre important des écarts de régime et de réactions allergiques développées au cours de l'évolution.

Avant de faire l'épreuve de réintroduction, les explorations allergologiques peuvent prédire du succès et de l'acquisition de tolérance ou de l'échec de l'épreuve, et éviter ainsi les risques d'échec (9, 12, 13). Il n'y a pas de recommandations pour la pratique de ces explorations avant la réintroduction.

Dans notre étude, le PT n'a été contrôlé que chez 43% des patients. En France, les PT ont été contrôlés de façon régulière dans 56% des cas, parfois dans 25% des cas et jamais dans 19% des cas (11). La corrélation entre la taille de la papule et le statut de tolérance a été étudiée par certains praticiens. À cet égard, certaines équipes ont établi des limites selon l'âge du patient au-dessus desquelles la tolérance serait non acquise, telles que 6 mm chez les nourrissons de moins de 2 ans et 8 mm chez les en-

fants âgés de plus de 2 ans, avec une spécificité à 100% mais une sensibilité faible (11). Ils ont montré aussi que des réactions positives pourraient se produire avec un test négatif (14). En cas de persistance de PT positif, certaines équipes maintiennent quand même l'épreuve de réintroduction (32% des services de pédiatrie en France) (11), alors que la plupart la retardent de 6 mois. Dans notre étude, l'épreuve de réintroduction a été réalisée à l'hôpital chez neuf patients qui ont gardé un PT positif au cours de leur suivi, mais la positivité de ce test était expliquée par la consommation du lait cuit dans trois cas, et on avait une diminution de la taille de la papule du PT dans trois autres cas sans qu'il soit négatif. Dans ces cas, la positivité du PT contrastait avec une diminution significative du taux des IgE spécifiques.

Le contrôle des RAST-PLV avant l'épreuve de réintroduction est recommandé, mais non obligatoire. En France, deux tiers des services seulement font le contrôle systématiquement avant de réintroduire le lait (11). Dans notre étude, les RAST-PLV n'ont été contrôlés que chez 52% des patients. Le dosage des RAST donne plus d'indications quant au moment approprié de faire l'épreuve afin d'éviter un échec (15, 16), et il pourrait être un marqueur prédictif d'acquisition de la tolérance avec des valeurs seuil entre 2 et 5 KU/l (9, 12, 13). Différentes valeurs du taux des IgE spécifiques prédictives de l'acquisition d'une tolérance aux PLV ou de la persistance de l'allergie ont été proposées. Par exemple, Hsieh KY et al ont démontré dans leur étude qu'un taux des IgE spécifiques supérieur ou égal à 2,5 KU/l est prédictif d'échec de l'épreuve de réintroduction et de la persistance de l'APLV avec une VPP à 90% (17). En cas d'élévation des IgE spécifiques, et selon une étude multicentrique menée en France en 2013, 37% des services évitent la réalisation de l'épreuve de réintroduction du LV et la retardent de quelques mois, tandis que 29% la maintiennent et 34% réintroduisent en fonction du taux des IgE (dont 6% en fonction de la cinétique) (11). Dans notre série, l'épreuve de réintroduction à l'hôpital a été réalisée malgré l'augmentation du taux des IgE spécifiques dans trois cas. Cette augmentation était expliquée par la consommation du lait cuit au moment du dosage. Un seul patient chez qui nous avons noté une augmentation du taux des IgE-spécifiques a échoué à l'épreuve de réintroduction bien que cette augmentation n'était pas significative (de 0,35 à 0,46 KU/l).

Il existe peu de données dans la littérature sur les modalités de réintroduction du LV. Elles ne sont pas standardisées, avec de grandes variabilités entre les différents centres (9). La réintroduction se fait de préférence avec le lait qui sera utilisé ensuite à domicile. La quantité de lait administrée à la première prise est très variable selon les centres, allant d'une goutte à 10 ml. L'intervalle de temps entre les prises est également très variable allant de 0,5 à 240 min, alors que les recommandations sont de 20 à 30 minutes maximum (3, 18). Au cours de l'épreuve de réintroduction, l'administration de lait se fait de façon progressive en

commençant par une très petite quantité pour éviter les réactions sévères (19). Dans notre service, on commence par le test de provocation labiale. L'intervalle entre les prises est de 20 minutes. La quantité totale de lait administrée avant le retour à domicile est de 200 ml. (9, 10). Dans notre étude, seulement 43% des épreuves de réintroduction du LV ont été réalisées à versus 91% en France. En cas d'échec de l'épreuve de réintroduction, certaines équipes recommandent de commencer à domicile l'administration de LV, dans un délai qui ne dépasse pas deux jours, à 1/10ème de la dose réactogène, et augmenter la dose de 1 à 2 ml par mois pendant 6 à 8 mois, avant de refaire l'épreuve 6 à 8 mois après (20). Pour d'autres équipes, il faut maintenir la dose maximale tolérée à domicile avant de refaire l'épreuve après 6 mois (21). Chez nos patients, en cas d'échec de l'épreuve de réintroduction, si la dose réactogène est inférieure à 20 ml, le patient est remis sous régime d'exclusion des PLV. Si la dose réactogène est supérieure à 20 ml, le patient est permis de consommer à domicile la dose maximale tolérée avant de refaire l'épreuve de réintroduction. Ceci a été réalisé chez huit patients.

Bien qu'elle soit formellement contre-indiquée en cas d'APLV IgE-médiée, la réintroduction à domicile a été pratiquée chez 57% de nos patients. Ce pourcentage est important, même si les parents étaient avertis des risques encourus. La réintroduction du LV à domicile s'est soldée par un échec dans sept cas, et même refaite chez quatre patients. La tentative de réintroduire le LV à domicile sans avis médical pourrait être expliqué par :

-Le déni de la maladie : Certains patients présentant une APLV IgE-médiée souffrent de ne pas être reconnus par leurs parents comme allergiques. Ces derniers continuent de leur donner le LV même s'ils savent que le pronostic vital de leur enfant pourrait être mis en jeu.

-Les mauvaises conditions socio-économiques et l'absence de couverture sociale pouvant prendre en charge les frais du régime d'éviction des PLV qui est assez coûteux (22). Certains parents cherchent continuellement à voir si leur enfant a acquis ou non la tolérance au LV pour pouvoir réduire leurs dépenses.

Facteurs prédictifs d'échec de l'épreuve de réintroduction

Le sexe n'est pas un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction dans notre étude. Mais ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature. De même pour l'âge à l'introduction du LV, l'âge au début des symptômes et le début néonatal de la pathologie.

L'atopie familiale dans notre étude, tout comme la majorité de ce qui a été rapporté dans la littérature (23), n'est pas un facteur de risque d'échec de la réintroduction. Concernant l'atopie personnelle, l'asthme allergique représentait dans notre étude un facteur prédictif d'échec de la réintroduction. Des résultats similaires ont été rapportés par Wood (23) et Skripak

(13). L'allergie médicamenteuse représentait également un facteur d'échec de la réintroduction des PLV. Mais ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature. La présence d'une dermatite atopique n'avait pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. Dans l'étude cohorte de Wood RA et al, les patients qui n'avaient pas une dermatite atopique ou qui présentaient une dermatite atopique légère avaient un taux de réussite de la réintroduction significativement supérieur à ceux qui avaient une dermatite atopique modérée ou sévère ($p < 0,001$) (23). Dans notre étude, le fait d'avoir une allergie alimentaire autre que l'APLV ne représentait pas un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction. Mais ce sujet est à controverses (13, 23).

Nous avons constaté que la présence de signes digestifs est associée à un risque significatif d'échec de la réintroduction contrairement aux signes cutanés et respiratoires. Dans la littérature, ce sujet est à controverse (24). Selon certains auteurs, un tableau clinique sévère avec choc anaphylactique, œdème de Quincke ou dyspnée grave est un facteur de risque d'échec de l'épreuve de réintroduction, et retardent par conséquent la pratique de cette épreuve (24). Dans notre étude, ce facteur n'avait pas d'influence. Nous avons constaté que la fréquence des écarts de régime s'associe à un risque d'échec de la réintroduction du LV. Mais, ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature.

Ni l'allaitement maternel, ni la mise des patients sous formule spécifique, quelque soit son type, ni l'âge de diversification alimentaire n'avaient d'influence sur les résultats de la réintroduction. Des résultats similaires étaient rapportés par Kaczmariski (25). Cependant, nous avons noté que plus la durée de la prise de lait spécifique est prolongée, plus le risque d'échec de la réintroduction est majoré. Nous avons conclu que l'éviction prolongée des PLV du régime retarde l'acquisition de la tolérance.

Dans notre étude, les résultats du PT initial n'avait pas d'influence sur les résultats de la réintroduction. Par contre, nous avons trouvé une différence significative de la taille de la papule du PT mesuré avant la réintroduction entre les patients qui l'ont réussi par rapport aux patients dont la réintroduction a échoué. Nous avons également trouvé une diminution significative de la taille de la papule du PT au cours du suivi chez les patients qui ont réussi la réintroduction, contrairement à l'autre groupe. En plus, nous avons démontré que l'augmentation de la taille de la papule au cours du suivi était un facteur de risque indépendant d'échec de la réintroduction. Plusieurs études ont conclu à des résultats similaires, comme celles de Kaczmariski (25) et de Kido (26).

Plusieurs études anciennes et récentes ont montré que le taux initial des IgE spécifiques n'a pas une valeur pronostique. Elles ont mis en évidence que les patients qui ont un taux initial faible n'acquièrent pas forcément une tolérance plus rapidement que les patients qui ont un taux initial élevé (25, 27, 28). D'autres équipes ont montré que si le taux initial des IgE spécifiques est négatif ou faiblement positif avec

une symptomatologie peu sévère, l'acquisition de la tolérance serait plus rapide, et préconisent alors de faire l'épreuve de réintroduction 4 à 6 mois après avoir posé le diagnostic, afin d'éviter un régime d'éviction prolongé (19). Dans notre étude, nous avons démontré que le taux initial des IgE anti-LV était significativement plus bas chez les patients qui ont réussi à la réintroduction par rapport aux patients chez lesquels la réintroduction s'est soldée par un échec. Plusieurs études ont conclu qu'un taux élevé des IgE spécifiques avant la réintroduction était prédictif d'échec de l'épreuve de réintroduction (25), comme dans notre étude où les taux des IgE anti-LV, anti- α lactalbumine et anti- β lactoglobuline faits avant la réintroduction étaient significativement plus bas chez les patients qui ont réussi la réintroduction.

Cependant, notre étude a inclus un nombre limité de patients. Le recueil des données était limité par le caractère rétrospectif de l'étude. De ce fait, certaines informations manquaient et pouvaient rendre nos résultats moins pertinents et sous-estimés. D'autre part, certains patients étaient suivis dans une autre structure sanitaire et ont été adressés à notre service pour poursuite de la prise en charge. Ainsi, les résultats des différentes explorations antérieures manquaient dans certains cas. De plus, au cours du suivi, certaines explorations allergologiques, en particulier le dosage des IgE spécifiques, n'ont pu être faites pour certains patients. Une autre limite de notre travail était le biais de sélection étant donné la présence d'une unité spécialisée en gastro-entérologie et en allergologie pédiatrique dans le service. Il existe actuellement des tests biologiques qui nous permettent de prédire l'acquisition de la tolérance aux PLV tels que la recherche de certains épitopes linéaires de la β lactoglobuline ou de la caséine, le taux de sécrétion de la TNF α et le test d'activation des basophiles. Mais ces tests sont en cours de validation. Des équipes ont proposé un score à calculer avant de faire l'épreuve de réintroduction dont le but est de prévenir le maximum d'échec, comme le score de l'équipe de Wood RA (23).

RÉFÉRENCES :

- [1] Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food Allergy: What We Know Now. *Am J Med Sci.* 2017;353(4):353-66.
- [2] Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(3):217-25.
- [3] Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1-125.
- [4] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tole-

- rance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7, 7 e1-2.
- [5] Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
- [6] Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):13-23; quiz 4.
- [7] Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017.
- [8] Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):54-62.
- [9] Rance F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(2):35-49.
- [10] Vandenas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8.
- [11] Menet D, Lamireau T. A survey of milk reintroduction in children with cow milk protein allergy in pediatric departments of French hospitals. *Arch Pediatr*. 2013;20(11):1206-11.
- [12] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):387-91.
- [13] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.
- [14] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1540-6.
- [15] Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Fruutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):185-90.
- [16] Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6):1077-84.
- [17] Hsieh KY, Tsai CC, Wu CH, Lin RH. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1067-75.
- [18] Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):891-6.
- [19] 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-9.
- [20] Juchet A SD, Pontcharraud R, Daubas I, Naji N. 8ème Congrès Francophone d'Allergologie; 16-18 Avril 2013; Bordeaux. Paris: Elsevier; 2013.
- [21] Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(5):415-22.
- [22] Sekerel BE, Seyhun O. Expert panel on practice patterns in the management of cow's milk protein allergy and associated economic burden of disease on health service in Turkey. *J Med Econ*. 2017;20(9):923-30.
- [23] Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-12.
- [24] Halstead CA, Youssef E, Alfred I. New insights on the predictors of outcome of IgE mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):24.
- [25] Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci*. 2013;58(1):22-30.
- [26] Kido J, Hirata M, Ueno H, Nishi N, Mochinaga M, Ueno Y, et al. Evaluation of the skin-prick test for predicting the outgrowth of cow's milk allergy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7(3):139-43.
- [27] Dannaeus A, Johansson SG. A follow-up study of infants with adverse reactions to cow's milk. I. Serum IgE, skin test reactions and RAST in relation to clinical course. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68(3):377-82.
- [28] Walker-Smith J. Cow's milk protein intolerance. Transient food intolerance of infancy. *Arch Dis Child*. 1975;50(5):347-50.