

## **Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine**

Management and prevention of cow's milk protein allergy: contribution of community pharmacists

C. Rouelle<sup>a,\*</sup> A. Arion<sup>b</sup> , V. Prevost<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Pharmacie Clémenceau, 14 000 Caen, France

<sup>b</sup> Pédiatrie Médicale, CHU Caen, 14 000 Caen, France

<sup>c</sup> UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen Normandie, 14 000 Caen, France

<sup>d</sup> UMR 1086 Inserm « Cancers et Préventions », Centre François Baclesse, Avenue du général Harris, 14 076 Caen cedex 05, France

\*Auteur correspondant – e-mail : [cathy.rouelle@gmail.com](mailto:cathy.rouelle@gmail.com) (C. Rouelle)

# Résumé

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est un enjeu en santé publique chez l'enfant dont elle altère fortement la qualité de vie.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les données actuelles concernant l'APLV, et de mettre en exergue certaines alternatives émergentes dans sa prise en charge ainsi que dans sa prévention. Une bonne connaissance des laits de substitution adaptés, des régimes d'éviction, du maniement des traitements de l'urgence notamment grâce à l'utilisation des stylos auto-injecteurs d'adrénaline, de recours au projet d'accueil individualisé et du rapprochement vers des associations de patients allergiques sont autant de facteurs qui permettent de sécuriser la prise en charge. L'allaitement maternel et une diversification alimentaire adaptée constituent quant à elles des mesures de prévention majeures. L'utilisation de probiotiques et la désensibilisation par l'immunothérapie sont des pistes émergentes intéressantes.

La place du pharmacien d'officine dans toutes ces étapes est discutée. C'est en effet un professionnel de santé de proximité impliqué tant dans l'amélioration de la prévention que dans l'optimisation de la prise en charge. Sa posture éducative est capitale dans l'accompagnement des patients pour les aider à mieux comprendre l'APLV et ses traitements ; dans le cadre de ses nouvelles missions, il pourra s'intégrer dans des programmes d'éducation thérapeutique afin d'aider l'enfant allergique et sa famille dans un contexte pluridisciplinaire à gérer au mieux leur quotidien.

## Mots Clés

Allergie aux protéines du lait de vache

Intolérance aux protéines du lait

Allergie alimentaire chez le nourrisson

Conseil à l'officine

Éducation du patient

## **Summary**

Cow's milk protein allergy (CMPA) is a public health issue in children whose quality of life is strongly affected.

The objective of this article is to review the present state of knowledge on the CMPA, and highlight some emerging alternatives in its management and in its prevention. Good knowledge in the appropriate infant formula, exclusion diets, the handling of the emergency treatment thanks to the use of epinephrine auto-injector pens, the use of personalized care project and accessibility to allergic patients' association are factors that secure the management. Breastfeeding and appropriate dietary diversification are for their part major preventive measures. The use of probiotics and desensitization immunotherapy are interesting emerging tracks.

The role of community pharmacists in all these steps is discussed. It is indeed a nearby health professional involved both in improving prevention and in the optimization of the management. Its educational posture is crucial in assisting patients to help them better understand the CMPA and its treatment; as part of its new tasks, he can be integrated into therapeutic education programs to help allergic children and their families in a multidisciplinary context to better manage their daily life.

## **Keywords**

Cow's milk allergy

Cow's milk protein intolerance

Children's food allergy

Counseling

Patient education

# Introduction

Comme toute maladie allergique, l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) correspond à une réaction d'hypersensibilité, c'est-à-dire à une réaction exagérée et inadaptée du système immunitaire face à des protéines que l'organisme considère, à tort, comme dangereuses. Dans le cadre de l'APLV, les allergènes en cause sont les protéines présentes dans le lait de vache. Le lait est le premier aliment ingéré par le nourrisson, l'APLV est donc souvent la première forme d'allergie à apparaître avec un début précoce avant l'âge de six mois [1].

La symptomatologie clinique est très variée, et peut par conséquent aboutir à des confusions du diagnostic, par exemple avec l'intolérance au lactose. On observe notamment des manifestations gastro-intestinales, des manifestations cutanées, des manifestations respiratoires, voire des manifestations anaphylactiques qui constituent une urgence médicale [2]. Ces manifestations cliniques peuvent prendre des formes différentes selon le caractère IgE-médié ou non de la pathologie [3].

Le diagnostic de l'APLV est relativement complexe, mais de nombreux outils diagnostics sont à disposition : enquêtes auprès des parents, tests cutanés, dosages biologiques, et tests de provocation. Un diagnostic précoce est indispensable afin d'assurer une prise en charge rapide et efficace. L'objectif est d'éviter l'errance diagnostique et de prévenir l'installation et l'aggravation des symptômes en vue d'améliorer la qualité de vie des enfants jusqu'à l'acquisition d'une tolérance [2].

Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge est basée sur la proposition d'un régime d'éviction avec la prescription d'un lait de substitution adapté [3]. Les laits prescrits en première intention sont les hydrolysats de protéines du lait de vache, qu'il faut différencier des laits dits hypoallergéniques. Il existe des alternatives végétales à ces laits de substitution telles que les préparations à base de protéines de soja ainsi que celles à base de riz, mais dont les bénéfices sont inégaux [4]. Le traitement de l'urgence allergique est maintenant facilité grâce à l'utilisation de stylo-injecteurs d'adrénaline [5]. L'éducation thérapeutique du patient est un facteur essentiel dans la prise en charge [6]. La prévention de la pathologie se fait quant à elle notamment grâce à une diversification alimentaire adaptée pour lesquelles les recommandations évoluent [7,8]. De nouvelles pistes comme l'utilisation des probiotiques ou l'immunothérapie émergent tant dans le domaine de la prévention que dans le traitement de la pathologie et restent parfois à valider [9].

Une mise au point sur cette pathologie a fait l'objet récemment d'une thèse du diplôme d'État de docteur en pharmacie [10], laquelle a obtenu le prix de thèse décerné en 2016 par l'Association des Enseignants de Nutrition en Faculté de Pharmacie. La symptomatologie clinique et le diagnostic y sont développés. L'objectif de cette revue est de faire plus précisément une mise au point des connaissances récentes concernant la prise en charge et la prévention de l'APLV, et ce en s'intéressant

plus particulièrement au rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de cette pathologie.

## **Prise en charge de l'APLV diagnostiquée**

### **LE CHOIX DU LAIT DE SUBSTITUTION**

La pierre angulaire du traitement des allergies alimentaires repose sur la prescription d'un régime d'éviction [3]. La thérapeutique de l'APLV consiste en la suppression du lait de vache non hydrolysé et de tous les produits pouvant en contenir. Le lait sera remplacé par une formule de substitution soumise à prescription médicale.

#### *Les hydrolysats de protéines du lait de vache*

Lorsque le diagnostic de la pathologie est posé, un hydrolysats de protéines du lait de vache est prescrit en première intention. Dans ces préparations, les protéines du lait de vache ont subi une hydrolyse extensive ; celles-ci ont donc été fragmentées au maximum afin d'être supportées par l'enfant, la finalité étant de réduire leur caractère antigénique [2,11].

On distingue deux types d'hydrolysats de protéines : hydrolysats poussés de caséine et de protéines du lactosérum [12] ; les hydrolysats disponibles sur le marché officinal sont répertoriés dans le tableau 1. Il n'y a pas d'argument à ce jour qui démontre une efficacité supérieure d'un type de lait sur l'autre. Le coût de ces préparations est particulièrement élevé, mais elles font cependant l'objet d'un remboursement sur la base d'un tarif LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) [11]. Enfin, le goût et l'odeur de ces laits sont souvent peu agréables (goût amer lié à l'hydrolyse poussée) et ceux-ci sont donc parfois difficilement acceptés. Il conviendra donc de choisir le lait dont le goût convient le mieux à l'enfant.

#### *Les hydrolysats d'acides aminés*

Les hydrolysats poussés de caséine et de protéines du lactosérum sont tolérés par 90% des enfants, ce qui sous-entend que 10% des enfants restent allergiques à ces hydrolysats [13]. Dans ce cas, le choix est orienté vers un hydrolysats d'acides aminés. Les produits actuellement disponibles sur le marché officinal sont **Néocate®**, **Néocate Advance®** et **Nutramigen® AA**. Ces préparations sont caractérisées par l'absence totale de peptides et la suppression absolue de tout pouvoir allergénique [11]. Chacun des constituants est ajouté séparément, ce qui explique en grande partie le coût particulièrement élevé de ces préparations. Elles font cependant également l'objet d'un

remboursement sur la base d'un tarif LPPR, mais **Nutramigen® AA** n'est plus remboursé après l'âge de un an, on privilégiera donc **Néocate ou Néocate Advance®** après l'âge de douze mois (en portant attention avec ce dernier au risque d'intolérance digestive lié à son osmolarité élevée).

### *Les préparations à base de riz*

Les préparations à base de riz sont elles aussi exclusivement d'origine végétale. La fraction protéique de ces préparations est constituée d'un hydrolysat partiel de protéines de riz. Les produits que l'on retrouve à l'officine sont les suivants : **Modilac Expert® Riz**, **Novalac® Riz** et **Picot® Riz**. Contrairement au lait de soja, il n'existe pas d'allergie croisée avec le lait de vache. Malgré le fait qu'il ne s'agisse que d'un hydrolysat partiel, la tolérance chez les enfants allergiques est relativement bonne, et ces préparations permettent d'assurer une croissance tout à fait correcte chez le nourrisson. On notera que le goût est bien moins désagréable que celui des hydrolysats poussés de protéines du lait de vache. Les préparations à base de riz peuvent donc constituer une alternative intéressante en cas de difficulté d'acceptation des hydrolysats poussés et elles sont désormais prescrites en première intention par beaucoup de médecins [11].

## **CONTRIBUTION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ALLERGIE DIAGNOSTIQUEE**

### *Traitement de l'urgence*

Tout sujet allergique doit toujours avoir à proximité une trousse d'urgence en cas de survenue de manifestations anaphylactiques. L'adrénaline est le traitement de choix des réactions anaphylactiques sévères. Dans les cas graves, la prise en charge doit être rapide car le décès peut survenir en quelques minutes. L'adrénaline se présente sous forme de stylo auto-injecteur. Trois stylos différents sont disponibles en officine sur présentation d'une prescription médicale : **Anapen®**, **Jext®** et plus récemment **EpiPen®**.

Ces stylos sont disponibles pour l'enfant en deux dosages :

- 0,30 mg pour les enfants de plus de 30 kg
- 0,15 mg pour les enfants entre 15 et 30 kg
- pour les enfants de moins de 15 kg, l'utilisation de ces stylos n'est pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin. La dose pédiatrique habituelle dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévère est de 0,01 mg/kg. Le médecin pourra envisager l'utilisation d'autres formes d'adrénaline injectable si des doses inférieures sont nécessaires pour de petits enfants [14].

L'utilisation de ces stylos est réservée aux APLV susceptibles d'engendrer des chocs

anaphylactiques c'est-à-dire aux APLV IgE médiées.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) rappelle les recommandations actuelles concernant l'utilisation de ces stylos, elle préconise notamment l'utilisation de la voie intra-musculaire si l'adrénaline est injectée en milieu hospitalier. Si elle est administrée en dehors d'une structure hospitalière, l'injection avec les stylos se fait alors par voie sous cutanée sur la face antéro-latérale de la cuisse (Fig. 1). L'avantage de ces stylos est la facilité d'utilisation, même chez des personnes sans formation médicale particulière. Mais, son emploi nécessite tout de même une part importante d'éducation du patient, et surtout de l'entourage dans le cadre de l'APLV, puisque la méconnaissance du dispositif par les patients, leur entourage ou les soignants est la principale cause d'injection accidentelle d'adrénaline. En effet, on rapporte le plus souvent des injections involontaires au niveau des doigts lesquelles peuvent entraîner de graves conséquences dues à la vasoconstriction provoquée par l'adrénaline [15].

Le pharmacien occupe une place majeure dans le conseil au patient, il doit être en mesure de lui expliquer comment utiliser ces stylos, et s'assurer que celui-ci a bien acquis la compétence pour le faire lui-même. La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'éviter la substitution entre les différents stylos d'adrénaline car les étapes de préparation et de déclenchement du dispositif diffèrent. Il est indispensable que le stylo soit à disposition immédiate de l'enfant ou, comme c'est généralement le cas dans l'APLV, de son entourage [1]. Il est recommandé à tout utilisateur de disposer de deux stylos auto-injecteurs [16]. Les dispositifs se conservent à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Enfin, le stylo devra être jeté si la coloration vire au rose, car cela traduit la dénaturation de la solution [16].

### ***Éducation des parents dans le suivi de l'enfant allergique***

Lorsque l'APLV est diagnostiquée, cela peut provoquer une anxiété ou une peur chez les parents. L'éducation des parents est par conséquent très importante afin de minimiser cette anxiété et de leur permettre de gérer au mieux la situation. Le pharmacien est un professionnel de proximité, partenaire de l'équipe médicale et paramédicale (diététicienne), il joue donc un rôle majeur de conseil et d'orientation des familles.

Ainsi, lorsque le diagnostic d'allergie alimentaire est posé, il est nécessaire de dispenser toute une série d'explications aux parents, notamment sur les modalités du régime d'éviction, les aptitudes à identifier et la gestion des situations d'urgence [5]. La première étape consiste à bien expliquer aux parents les mécanismes de la maladie et les principaux signes cliniques qui lui sont associés [5].

La deuxième étape consiste à enseigner les gestes adéquats face aux différentes situations cliniques: maîtriser le régime d'éviction, connaître les signes des manifestations aiguës de la réaction allergique, détecter les urgences vitales et savoir y faire face; notamment en appelant les secours et

en manipulant le stylo auto-injecteur d'adrénaline [5]. On apprendra aussi aux parents à lire de façon systématique la composition en ingrédients des préparations industrielles. Les explications peuvent être renouvelées autant que nécessaire [5]. Enfin, le troisième niveau d'apprentissage consiste à transmettre la compétence aux parents en termes de savoir-faire (par exemple en les faisant manipuler eux-mêmes les stylos auto-injecteurs d'adrénaline) et de savoir-être c'est-à-dire les compétences d'adaptation à la maladie.

Dans le cadre de la Loi portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires (HPST) [17] s'offrent au pharmacien d'officine de nouvelles missions telles que l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP). Celle-ci lui permet alors, dans un cadre pluridisciplinaire et structuré tel que défini par la HAS, de pouvoir accompagner au mieux le patient. La HAS définit l'ETP comme suit : « Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » [18]. Elle s'adresse au patient et à ses proches, et dans le cas de l'APLV chez le nourrisson, les parents sont directement concernés. La démarche éducative est alors organisée autour d'une équipe pluridisciplinaire (pédiatres, allergologues, diététiciennes, psychologues, infirmiers...), formée à l'éducation thérapeutique structurée telle que formalisée par la HAS. L'éducation est alors dispensée sous forme de programmes et les compétences acquises par les parents sont évaluées. Plusieurs équipes travaillant dans le domaine de l'allergie alimentaire en France se sont impliquées dans l'ETP. Le Groupe de Réflexion en Éducation Thérapeutique dans l'Allergie Alimentaire (GREATA) qui s'appuie notamment sur les recommandations de la HAS, s'attache à structurer la démarche éducative dans l'allergie alimentaire dans le but d'harmoniser les pratiques [6].

Toutefois, si l'ETP se met progressivement en place notamment en milieu hospitalier, en attendant de pouvoir intégrer de tels programmes, le pharmacien contribue à l'éducation du patient dans sa pratique officinale, ce qui constitue la « posture éducative ». L'éducation fait en effet partie intégrante de la prise en charge et de la prévention de l'APLV et de ses risques. C'est un complément indispensable qui permet aux patients et à leurs familles d'améliorer le quotidien. Elle permet de limiter l'angoisse des parents, mais aussi d'éviter les erreurs de régime et de traitement qui peuvent parfois être fatales [19].

Les associations, auxquelles les parents peuvent adhérer, peuvent également avoir un rôle important et participer activement à l'éducation dans le but d'informer, orienter, aider, et soutenir le patient et son entourage [18]. On citera notamment l'Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL), créée en 1991 en France, et qui est la plus ancienne association de patients allergiques. L'objectif de l'AFPRAL est de contribuer à l'information du public dans le domaine des allergies: sources, moyens de prévention, actions auprès des pouvoirs publics... [20]. Le pharmacien se doit de mettre en relation les patients allergiques et leur famille avec ce type d'association.



### ***Projet d'Accueil Individualisé (PAI)***

Depuis 1993, a été mise en place une prise en charge des enfants ayant des pathologies à risque vital ou chronique, que l'on nomme PAI [5]. Son objectif est de gérer l'urgence allergique qui pourrait survenir pendant le temps scolaire [21]. L'APLV est donc rarement concernée car la tolérance est souvent acquise avant l'intégration de l'école maternelle. Ces projets permettent aux enfants de pouvoir suivre leur scolarité avec le moins de contraintes possibles. Ainsi, ils peuvent déjeuner à la cantine avec un repas préparé à l'avance; prendre les médicaments nécessaires à leur pathologie; disposer d'aménagements spécifiques afin d'améliorer les conditions d'accueil à l'école; et bénéficier de soins d'urgence si la situation l'exige [22]. L'objectif est de préciser le rôle de chacun (famille, école, médecin allergologue et médecin traitant) dans l'organisation des soins d'urgence et des aménagements pédagogiques. La prise en charge des allergies alimentaires en milieu scolaire, et donc de l'APLV, ne peut être standardisée. En effet, elle doit être adaptée à chaque enfant. Certes, de nombreux progrès peuvent encore être faits dans la prise en charge de ces allergies alimentaires, mais le PAI constitue une étape importante qui permet de réduire le risque de réactions accidentelles en milieu scolaire et périscolaire et d'améliorer la qualité de vie de l'enfant allergique [21]. Le pharmacien a aussi pour rôle d'informer les patients de l'existence de ce dispositif.

## **Recommandations pour la prévention de l'APLV**

### **REGIME DE LA MERE PENDANT LA GROSSESSE**

La prévention de l'APLV peut être envisagée avant la naissance, notamment en proposant un régime à la mère pendant la grossesse. Il n'y avait pas de réel consensus sur ce point jusqu'à récemment. Certains auteurs considéraient en effet que l'éviction du lait de vache et de l'œuf à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse associé à un allaitement maternel exclusif pendant au moins 6 mois aurait pour avantage de diminuer l'incidence des manifestations allergiques [23]. D'autres, réfutaient totalement cette hypothèse et mettaient même en avant le fait que cela pourrait perturber la prise de poids maternel pendant la grossesse [24]. Les recommandations actuelles ont évolué. Ainsi, l'ANSES ne recommande plus d'exclure de l'alimentation de la mère des aliments à risque tels que l'œuf et le lait car cela peut entraîner des risques de carences. Elle préconise toujours néanmoins l'éviction de l'arachide, car c'est un des allergènes les plus dangereux, d'autant plus que son éviction ne provoque aucun désordre d'ordre nutritionnel [25].

En résumé, on conseillera donc à la mère de ne pas suivre de régime particulier pendant la

grossesse, mais de veiller à avoir une alimentation équilibrée, et d'éviter la consommation excessive d'aliments à risque allergénique, tel que l'arachide [26].

## **LA DIVERSIFICATION ALIMENTAIRE**

La prévention de l'APLV peut se faire juste à la naissance, notamment avec un allaitement maternel exclusif pendant au moins quatre mois qui permet en effet de diminuer le risque de survenue d'APLV [23,27]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande même un allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de la vie, et la poursuite de l'allaitement jusqu'à deux ans, voire au-delà [28].

Un moment plus tardif où l'on peut agir est le moment de la diversification alimentaire, qui correspond à la phase d'introduction des aliments solides dans le régime alimentaire de l'enfant. Elle doit se faire très progressivement, les aliments doivent être introduits très doucement et au rythme de l'enfant [29]. Elle est profondément influencée par les habitudes familiales et le milieu socioculturel [30]. Auparavant, on recommandait chez les enfants allergiques de retarder la diversification, et donc l'introduction des aliments à risque, après l'âge de six mois [5].

Les recommandations actuelles ont évolué (tableau 2), et elles reposent désormais sur la notion de « fenêtre de tolérance » entre 4 et 6 mois, qui est idéale pour l'introduction d'aliments à risque dans le but d'induire une tolérance. On n'introduira qu'un aliment nouveau à la fois. Les règles de la diversification sont donc dorénavant les mêmes pour les enfants à risque allergique et les autres, à l'exception de l'aliment incriminé dans les manifestations allergiques [7,8]. Dans une publication de 2015, l'ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) précise les modalités de la diversification alimentaire et recommande de la commencer durant une « fenêtre d'opportunité » située entre la 17<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> semaine ; des études complémentaires sont nécessaires pour étayer et confirmer cette fenêtre de temps optimale pour la diversification [31].

## **LES LAITS HYPOALLERGENIQUES (HA)**

Les laits HA sont des préparations lactées dont les protéines ont été partiellement hydrolysées afin de diminuer la charge antigénique, et donc l'apparition d'une allergie. Il est important de bien les distinguer des hydrolysats de protéines de lait de vache décrits précédemment dans la prise en charge de l'APLV diagnostiquée. Ainsi, dans les laits HA le but est d'éviter la présence de peptides de gros poids moléculaire tels que la  $\beta$ -lactoglobuline, les caséines et l' $\alpha$ -lactalbumine. Cependant, ces laits HA peuvent générer de nouveaux sites allergéniques puisqu'ils conservent des épitopes réactogènes,

contrairement aux hydrolysats de protéines du lait de vache.

Les laits HA sont indiqués dès la naissance ou au sevrage lorsqu'il existe des antécédents allergiques familiaux, en complément de l'allaitement maternel [4]. Ainsi, l'étude GINI (*German Infant Nutritionnal Intervention* [7]) menée en double aveugle, a démontré qu'une intervention nutritionnelle avec certaines formules hydrolysées comme **Nutramigen**<sup>®</sup> ou **Nidal Excel**<sup>®</sup> HA, chez des enfants à haut risque d'allergies, pouvait réduire le risque de dermatite atopique (mais pas celui d'asthme précoce). Cet effet préventif est apparu au cours de la première année de vie, et a perduré jusqu'à la troisième année de vie. C'est la première étude qui suggère que le phénotype allergique de la famille, davantage que les antécédents familiaux des deux parents, modifie l'effet de l'intervention nutritionnelle, et constituerait un facteur à prendre en compte dans le choix de l'hydrolysat.

En conclusion, les laits HA s'ils ne sont pas un moyen de traitement de l'APLV, constituent néanmoins une alternative dans la prévention de la maladie. Seules les formules qui se sont révélées efficaces lors d'études cliniques doivent être utilisées dans la prévention des allergies afin d'éviter le développement d'une activité antigénique [7].

## LES PREPARATIONS À BASE DE PROTEINES DE SOJA

Contrairement aux hydrolysats de protéines du lait de vache, ces préparations sont exclusivement d'origine végétale, et les protéines du lait de vache sont remplacées par des protéines de soja. Il est important de bien distinguer ces préparations des aliments à base de soja tels que les jus de soja (improprement appelés « laits de soja ») et qui ne sont pas adaptés aux besoins nutritionnels du nourrisson [25].

Les préparations de protéines de soja, quant à elles, couvrent les besoins essentiels de l'enfant. Aujourd'hui seul **Modilac Expert**<sup>®</sup> soja est encore disponible à l'officine. La prescription de ces formules doit rester prudente en raison du risque de réactions croisées avec le lait de vache (de 8 à 14%, ces chiffres montent même à 60% dans certaines études) [32]. D'autre part ces laits sont riches en phytoestrogènes [5] (apport de 6 à 9 mg/kg/j [32]) et ces isoflavones présentes de façon naturelle dans le soja induiraient des effets sur le développement et le fonctionnement neuro-endocrinien et immunitaire [5]. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande donc par prudence d'éviter l'apport d'isoflavones chez les enfants de moins de 3 ans compte tenu des incertitudes actuelles sur les effets de ces molécules au long terme [25] et d'autant plus que le soja est lui-même responsable de réactions allergiques [33].

Chez un enfant allergique au lait de vache, la substitution doit donc se faire préférentiellement avec un hydrolysat extensif de lait de vache ou un hydrolysat de riz. Les préparations à base de

protéines de soja ne sont pas recommandées comme moyen de prise en charge de l'APLV, mais plutôt comme une alternative de prévention de la pathologie. Cependant, si une prescription se présente à l'officine, ou si les parents présentent une réelle aversion pour le lait de vache [4,5] on veillera à les informer sur les recommandations actuelles et les incertitudes sur ces préparations de protéines de soja, et on préconisera de limiter l'apport journalier, par exemple en alternant avec des préparations à base de riz.

## Perspectives d'évolution

L'immunothérapie, tout comme l'emploi de probiotiques, constituent des pistes à étudier, et leur utilisation est envisageable à la fois dans le traitement et la prévention de l'APLV.

### LES PROBIOTIQUES

L'OMS définit les probiotiques comme des micro-organismes non pathogènes vivants, qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, procurent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte [28]. L'objectif des laits probiotiques est de reproduire chez le nourrisson alimenté artificiellement certains effets biologiques du lait maternel, et ce par modification de la flore digestive [4].

Parmi les effets bénéfiques observés avec les probiotiques, on noterait la prévention des manifestations allergiques chez les enfants à risque atopique, la prévention et le traitement de la diarrhée d'origine infectieuse ou induite par les antibiotiques, l'amélioration du transit chez les enfants constipés [34]. Mais, tous les probiotiques n'ont pas un effet identique, il est donc impossible d'extrapoler les résultats d'une famille de probiotiques à une autre.

Les probiotiques représentent également une perspective d'amélioration de la prise en charge de l'APLV. Ainsi, l'étude de Berni et ses collaborateurs [35] a montré que l'addition d'un probiotique (ici le *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* rajouté dans le **Nutramigen® LGG**) à un hydrolysat extensif de caséine permet d'obtenir une acquisition de tolérance au lait de vache à un an significativement plus fréquente que chez les nourrissons ayant reçu une alimentation avec une autre formule de substitution. L'ajout de probiotique pourrait également permettre une normalisation du régime alimentaire plus rapidement que chez les autres nourrissons, mais aussi une réduction des impacts de l'allergie sur la qualité de vie et un bénéfice économique au long cours [35].

Le peu d'études publiées sur le sujet ne permet toutefois pas, à l'heure actuelle, de recommander l'adjonction de probiotiques de manière systématique dans la prise en charge ou la prévention des APLV. Ceci offre néanmoins une perspective d'avenir intéressante à explorer.

## LA DESENSIBILISATION PAR L'IMMUNOTHERAPIE

Parmi les pistes thérapeutiques, la désensibilisation par l'immunothérapie par voie orale au lait de vache consiste à ingérer des quantités croissantes de lait de vache chaque jour. La dose d'entretien et la durée sont variables selon les protocoles. Elle est débutée en milieu hospitalier, en particulier pour les patients réagissant à de faibles doses. Une tolérance est obtenue chez environ 70% des patients. Certains enfants deviennent totalement tolérants à l'aliment incriminé, tandis que d'autres perdent cette tolérance après une nouvelle épreuve d'éviction de l'aliment [9]. Il est également envisageable d'utiliser la voie sublinguale dans ces approches immunothérapeutiques. Contrairement à l'immunothérapie par voie orale, cette technique permet de rester à des doses inférieures à la dose réactive, et donc de limiter la survenue d'effets indésirables ; c'est pourquoi il est plus aisé de l'instaurer à domicile [9]. Cette technique semble très prometteuse. Des études sont en cours sur les techniques d'immunothérapie par voie transdermique *via* des patchs déposés sur le dos plusieurs semaines [36].

Chez le nouveau-né ou le très jeune enfant atopique, l'induction de tolérance active peut être envisagée à l'aide de différentes approches [37], comme par exemple :

- le traitement vaccinal
- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées lesquelles présentent des peptides d'allergènes à leur surface ; toutefois la balance bénéfice/risque et la lourdeur de l'immunosuppression constituent des freins à cette approche.

Ces nouveaux modèles ont en point commun le développement d'une tolérance très précoce rendant quasi impossible le développement d'une réaction allergique médiée par les IgE.

Une autre alternative est l'utilisation du Xolair<sup>®</sup> (Omalizumab) qui permettrait d'induire une tolérance à certains allergènes. Le Xolair<sup>®</sup> est cependant un médicament coûteux qui ne possède aujourd'hui qu'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'asthme sévère, mais cela constitue néanmoins une perspective d'avenir intéressante [37].

L'immunothérapie constitue un progrès majeur dans le traitement de l'APLV. Certaines techniques sont rentrées dans la pratique courante, d'autres sont encore émergentes, et constituent donc des perspectives d'évolution. Dans tous les cas, l'objectif final est la guérison, ou au minimum l'acquisition d'une meilleure tolérance au lait de vache [9].

## Conclusion

L'APLV constitue un véritable problème de santé publique qui altère la qualité de vie des enfants qui en sont atteints. L'optimisation de sa prise en charge et de sa prévention au regard des recommandations récentes constitue donc un enjeu majeur.

Le pharmacien d'officine doit trouver sa place dans la prise en charge de l'APLV. Ses connaissances pharmaceutiques relatives à la pathologie pourront lui permettre d'améliorer la prévention primaire et secondaire, d'aider à la mise en place du traitement, et de donner des informations aux familles sur les actualités et thérapeutiques futures.

Cette synthèse sur le sujet montre notamment l'importance de mesures diététiques et des régimes d'éviction dans la prise en charge de l'APLV, notamment *via* la prescription d'un lait de substitution sous la forme d'hydrolysats extensifs de protéines. Le pharmacien pourra orienter les familles dans le choix de ce lait, prodiguer des conseils, et proposer des alternatives aux familles afin d'améliorer le quotidien.

A l'heure actuelle, il n'est pas conseillé à la mère de suivre un régime particulier pendant la grossesse dans le but de prévenir l'apparition d'une APLV. La future maman devra au contraire veiller à une alimentation équilibrée, et seul l'arachide sera à exclure de l'alimentation. Par ailleurs, les règles de la diversification alimentaire sont dorénavant les mêmes pour les enfants allergiques et les autres, à l'exception de l'aliment incriminé dans l'allergie. Enfin, les laits HA peuvent être conseillés en prévention des manifestations atopiques cutanées. Mais, seules les formules qui se sont révélées efficaces lors d'études cliniques, doivent être utilisées dans la prévention des allergies afin d'éviter le développement d'une activité antigénique. Le pharmacien devra donc se tenir informé des dernières recommandations en termes de prévention de la pathologie. Il pourra aussi répondre, en complément de l'allergologue, à la demande des parents et les informer sur les perspectives d'évolution en terme de prise en charge et de prévention de la pathologie, par exemple avec l'utilisation des probiotiques et les méthodes de désensibilisation par l'immunothérapie...

Les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens dans le cadre de leurs nouvelles missions sont à même de participer à l'éducation des familles, notamment pour accompagner les enfants allergiques et leurs parents dans l'apprentissage des compétences leur permettant de mieux gérer leur maladie. La loi HPST a instauré de profondes modifications du métier de pharmacien d'officine en confiant à ce dernier de nouvelles missions de service public. C'est donc un professionnel de santé qui représente un véritable relais de santé publique. Il se doit donc de remplir pleinement son rôle d'acteur de soins en travaillant de manière pluridisciplinaire et coordonnée avec les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des allergies tels que les pédiatres, allergologues, diététiciens, pour le bénéfice du patient.

## **Remerciements**

Cette publication émane du travail de thèse du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie de C. Rouelle, récompensé par le prix de thèse décerné le 7 juin 2016 par l'Association des Enseignants de Nutrition en Faculté de Pharmacie (<http://aenfp.fr>) que l'auteur remercie ici.

Tableau 1 : Les hydrolysats de protéines disponibles en officine

Table 1 : Milk protein hydrolysates available in community pharmacies

<b>Hydrolysats poussés de caséine</b>	<b>Hydrolysats poussés de protéines du lactosérum</b>
Nutramigen® LGG 1 et 2 Prégestimil® Allernova® AR Nutribén® APLV	Galliagène® Pepti-Junior® Althéra® Alfaré®



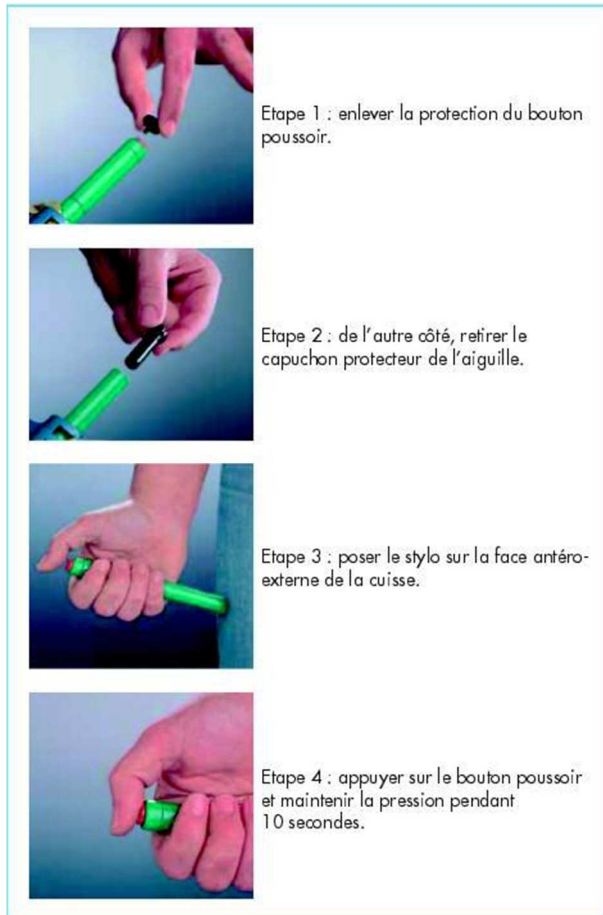
Tableau 2 : Conseils de diversification alimentaire du nourrisson [8]

Table 2 : Rules for a diversified diet in childhood [8]

<b>Conseils de diversification pour le nourrisson avec ou sans risque allergique</b>
Poursuivre l'allaitement si possible
Introduire les aliments entre l'âge de 4 et 6 mois
N'interdire aucun aliment présent dans son environnement : faire goûter vos préparations culinaires
Proposer sans forcer avec des quantités croissantes
Pour le lait de vache : n'introduire qu'en l'absence d'allergie
Commencer par exemple par les légumes et les fruits cuits et crus de saison
Puis proposer viandes, poissons (sardine, maquereau en boîte par exemple)
Pour l'œuf : commencer par les biscuits, les gâteaux, crèmes, omelette puis œuf dur (entier)
Introduire les céréales à base de gluten vers 5-6 mois: par exemple une cuillère à café dans un biberon
Partager votre culture, vos « habitudes » alimentaires, faire découvrir, re-proposer à distance en cas de « refus »
Garder du « bon sens »
Soigner, protéger la peau en cas de xérose, dermatite, eczéma (surtout les mains et le visage) afin de diminuer le risque de pénétration transcutanée des allergènes
Allergènes fréquents probablement à éviter autant que possible autour/sur de l'enfant avant la diversification

Figure 1: Mode de fonctionnement d'Anapen<sup>®</sup>

Figure 1: Instructions for use of Anapen<sup>®</sup> autoinjector



## **Liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références bibliographiques

- [1] Rancé F, Bidat É. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève, Suisse, France: Médecine & Hygiène; 2000. 210 p.
- [2] Journal de pédiatrie et de puériculture. L'allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant (APLV). 2008;21(3):156-157.
- [3] Paupe J, Scheinmann P, Blic J. Allergologie pédiatrique. Paris, France: Flammarion; 1994. 636 p.
- [4] Rolland M. Aliments lactés destinés aux nourrissons [Thèse d'exercice]. Caen: Université de Caen. UFR des sciences pharmaceutiques; 2005.
- [5] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux, France: Masson; 2007. 155 p.
- [6] Cordebar V, Anton M, Bocquel N, Castelain-Hacquet C, Hoppé A, Karila C, et al. Éducation thérapeutique en allergie alimentaire : critères et outils d'évaluation. Rev Fr Allergol. 2013;53(4):424-428.
- [7] Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann H-E, et al. Certaines formules hydrolysées réduisent l'incidence des dermatites atopiques mais pas de l'asthme: Résultats sur trois ans de l'étude « German Infant Nutritional Intervention ». J Allergy Clin Immunol. 2005;116(6):1321-1326.
- [8] Pham-Thi N, Bidat E. Diversification alimentaire et risque allergique. Arch Pédiatrie [Internet]. 2014;21. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com>
- [9] Bidat.E. L'allergie aux protéines du lait de vache : nouveautés. J Pédiatrie Puériculture. 2011;24(2):105-108.
- [10] Rouelle C, Arion A, Prevost V. Allergie aux protéines du lait de vache: place du pharmacien d'officine dans la prise en charge et la prévention [Thèse d'exercice]. Caen: Université de Caen. UFR des sciences pharmaceutiques; 2015. Prix de thèse en 2016 de l'Association des enseignants de Nutrition en Faculté de Pharmacie.
- [11] Tounian P, Sarrio F. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2011. 167 p.
- [12] Biniguer E. Le Moniteur des Pharmacies: L'allergie au lait de vache. 2014. Cahier II(3016).
- [13] Ammar F, De Boissieu D, Dupont C. Allergie aux hydrolysats de protéines. À propos de 30 cas. Arch Pédiatrie. 1999;6(8):837-843.
- [14] Collectifs d'auteurs. VIDAL 2014 [Internet]. Disponible sur: <http://www.vidalofficine.fr>
- [15] Prescrire. Injections accidentelles d'adrénaline en auto-injecteur. 2012;32(343):353-356.
- [16] Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 2014 (33ème

édition). Paris, France: Maloine.

- [17] LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879, 2009.
- [18] Haute Autorité de Santé - HAS [Internet]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
- [19] Nemni A, Just J. Intérêt de l'éducation thérapeutique dans l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*. 2010;50(3):226-231.
- [20] Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL) [Internet]. Disponible sur: <http://allergies.afpral.fr/>
- [21] Rancé F. L'accueil en collectivité d'un enfant atteint d'allergies alimentaires : le projet d'accueil individualisé (PAI). *Arch Pédiatrie*. 2010;17(12):1731-1733.
- [22] Romano M-C. Comment faciliter l'accueil des enfants asthmatiques à l'école. Le projet d'accueil individualisé (PAI). *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46(3):332-340.
- [23] Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Arch Pédiatrie*. 2001;8(12):1348-1357.
- [24] Chouraqui J-P, Dupont C, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Arch Pédiatrie*. 2008;15(4):431-442.
- [25] ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr>
- [26] Santos.C, Deschildre.A, Paty.E, Couderc.L, Marguet.C, Rancé.F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46(7):670-674.
- [27] Rancé F. Prise en charge et prévention des allergies alimentaires de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2004;17(5):273-277.
- [28] OMS | Organisation mondiale de la Santé [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/>
- [29] Picot | Spécialiste de la nutrition infantile en pharmacie [Internet]. Disponible sur: <http://www.picot.fr/>
- [30] Turck D. Historique de la diversification alimentaire. *Arch Pédiatrie*. 2010;17, Supplement 5:S191-194.
- [31] Dutau G, Lavaud F. Existe-t-il réellement une fenêtre d'opportunité pour la diversification alimentaire ? L'exemple de la maladie cœliaque à la lumière de publications récentes. *Rev Fr Allergol*. 2015;55(1):1-4.
- [32] Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, Darmaun D, Dupont C, et al. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. *Arch Pédiatrie*. 2001;8(11):1226-1233.

- [33] Gomez-Andre S-A, Deschildre A, Bienvenu F, Just J. Un allergène émergent : le soja. Rev Fr Allergol. 2012;52(6):448-453.
- [34] Ancellin.A., Berta.J-L, Dubuisson.C, La Veille.S, Martin.A. Allergies alimentaires: connaissances, clinique et prévention [Internet]. 2004. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr>
- [35] Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Le choix du lait de substitution dans la prise en charge de l'allergie au lait influence l'acquisition de tolérance: étude prospective multicentrique. J Pediatr. 2013;163(3):771-777.
- [36] Sabouraud-Leclerc D. L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013. Rev Fr Allergol. 2013;53(1):20-31.
- [37] Payot F. Immunothérapie et prévention de l'atopie. Rev Fr Allergol. 2014;54(6):457-461.