



**HAL**  
open science

## Oral immunotherapy: Raw or baked milk?

Flore Amat, M. Bourgoïn-Heck, N. Lambert, A. Deschildre, J. Just

► **To cite this version:**

Flore Amat, M. Bourgoïn-Heck, N. Lambert, A. Deschildre, J. Just. Oral immunotherapy: Raw or baked milk?. *Revue française d'allergologie*, 2017, 10.1016/j.reval.2017.07.013 . hal-01614748

**HAL Id: hal-01614748**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01614748>**

Submitted on 11 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Immunothérapie orale au lait : cru ou cuit ?

Oral immunotherapy: raw ou baked milk?

F Amat<sup>1,2,3\*</sup>, M Bourgoïn-Heck<sup>1</sup>, N Lambert<sup>1,3</sup>, A Deschildre<sup>4</sup>, J Just<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Service d'Allergologie—Centre de l'Asthme et des Allergies, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>2</sup>UPMC Univ Paris 06, Sorbonne Universités, Paris, France

<sup>3</sup>Equipe EPAR, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR\_S1136, INSERM, Paris, France

<sup>4</sup>CHRU Lille, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, F-59000 Lille, France

\*Auteur correspondant :

Flore Amat

Service d'Allergologie—Centre de l'Asthme et des Allergies

26 avenue du Dr Arnold Netter

75012 Paris, France

Tel + 33 1 44 73 68 47

Fax + 33 1 44 73 53 15

[flore.amat@aphp.fr](mailto:flore.amat@aphp.fr)

## Résumé

Le régime d'éviction est actuellement la seule prise en charge recommandée pour les enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache. L'immunothérapie par voie orale est considérée de plus en plus comme une alternative prometteuse au régime d'éviction, mais n'est pas exempte de risque de réactions anaphylactiques. L'utilisation de lait cuit semble réduire ce risque en comparaison du lait cru, sans l'annuler complètement. En effet, si la plupart des enfants peuvent suivre ce type de protocole sans effet indésirable majeur, cela

n'est pas le cas pour tous. En particulier, le bénéfice du recours au lait cuit dans l'accélération de la guérison chez les enfants ayant un phénotype d'allergie aux protéines du lait de vache sévère (anaphylaxie à seuil bas notamment, multimorbidité atopique) devrait être évalué de façon prudente, collégiale et multidisciplinaire, dans des centres habilités à prendre en charge ces patients hautement réactifs.

### **Abstract**

Avoidance is currently the only accepted management for children with cow's milk allergy. Oral immunotherapy has emerged as a promising alternative but carries the potential risk of anaphylactic adverse reaction. Baked milk seems to be safer than raw milk in most cases. Risk of severe adverse events is real even in oral immunotherapy programs using baked milk. Even if many patients undergo successful oral immunotherapy without major safety concerns, this is not the case for all. The benefits of oral immunotherapy with baked milk in accelerating recovery in children with a severe phenotype of cow's milk allergy should be carefully evaluated in specialized centers, trained to manage highly-sensitive patients.

**Mots-clés:** enfant; allergie aux protéines de lait de vache; immunothérapie orale; lait cru ; lait cuit

**Key-words:** pediatrics; cow's milk allergy; oral immunotherapy; raw milk; baked milk

### **Introduction**

L'allergie aux protéines du lait de vache IgE (APLV) médiée est l'une des allergies alimentaires les plus fréquentes dans les pays industrialisés [1] et peut être à l'origine de réactions létales. L'histoire naturelle de l'APLV a une issue favorable pour la plupart des enfants, à l'inverse d'autres allergies alimentaires comme l'allergie à l'arachide par exemple [2, 3]. Toutefois, le pronostic de l'APLV paraît moins bon qu'auparavant [4,5], avec moins de chances de guérison spontanée après l'âge de 3 ans [6-9].

L'éviction allergénique est actuellement le seul traitement reconnu chez les enfants présentant des allergies alimentaires, associée à l'éducation de l'entourage sur la prise en charge de la réaction allergique en cas d'ingestion accidentelle [10]. Toutefois, le régime d'éviction est associé à une altération majeure de la qualité de vie, notamment lorsque les allergènes concernés sont ubiquitaires [11, 12] et des expositions accidentelles, pouvant être à l'origine de réactions anaphylactiques, sont toujours possibles [12].

Dans ce contexte, l'immunothérapie orale (ITO) semble être une alternative prometteuse [13-16]. Son objectif principal est de protéger les patients d'une réaction anaphylactique, bien qu'elle puisse en elle-même induire ce type de réaction [17-19]. L'utilisation de lait cuit est considéré comme plus sécurisant, la cuisson étant connue pour réduire l'allergénicité des épitopes conformationnels [20,21]. Les protéines du lait de vache (PLV) sont également altérées par leurs interactions avec d'autres aliments [22]. Néanmoins, Bloom *et al* ont montré que certains patients réactifs au lait cuit possédaient des IgE spécifiques capables de reconnaître les caséines y compris après que le lait ait été bouilli [21]. De plus, comme le souligne Goldberg *et al*, la possibilité de l'ITO au lait cuit d'induire une tolérance au lait cru reste à démontrer [23].

Nous proposons donc une mise au point sur les différentes études portant sur l'ITO dans l'APLV IgE médiée, particulièrement celles portant sur l'utilisation de lait cuit en comparaison au lait cru.

### ***Données de la littérature sur l'efficacité et la sécurité de l'ITO au lait cru***

La plupart des études ont été réalisées en utilisant du lait cru [17, 18]. Trois groupes de malades sont en général identifiés à l'issue des protocoles d'ITO : un groupe répondeur, un groupe partiellement répondeur et un groupe non répondeur [15-18, 24]. Les études obtenant les meilleurs résultats sont celles excluant les enfants avec antécédent d'anaphylaxie au lait de vache, donc les plus sévères [25].

Les causes les plus fréquentes d'échec de l'ITO au lait cru sont souvent liés à la survenue d'effets indésirables, ou à un défaut d'observance. Selon la littérature, l'utilisation d'adrénaline au domicile en raison d'une réaction allergique sévère en cours d'ITO peut concerner jusqu'à 40% des patients [18]. Ainsi, si l'ITO au lait cru peut multiplier par 10 les chances de guérison des enfants présentant une APLV persistante [18, 26], le recours à l'adrénaline est loin d'être rare [26]. Brozek et al rapportent ainsi un risque multiplié par 12,9 de laryngospasme, par 3,8 de bronchospasme, et de recours à l'adrénaline par 5,8, comparé au placebo [18].

L'identification de facteurs de risque d'échec de l'ITO est donc une question cruciale, notamment avant d'engager les patients dans un processus de désensibilisation souvent long et non dénué de risque.

La sévérité initiale de la réaction allergique, notamment lors du test seuil d'inclusion, est associée à un risque augmenté d'échec de l'ITO par survenue de réaction allergique sévère [19,27]. Des taux élevés d'IgE spécifiques de la caséine, associés à des taux bas d'IgG4, semblent liés à une dose réactogène initiale plus basse et un risque d'échec plus élevé [28, 29].L'existence d'un asthme associé semble également péjorer le pronostic de l'ITO au lait cru [29, 30].

Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère un risque plus élevé de réaction allergique en cours de protocole et d'échec de l'ITO chez les patients ayant un asthme associé, un seuil réactogène bas et une réaction sévère initiale.

Pour ces patients, il a paru intéressant de proposer une ITO au lait cuit [23, 31]. La cuisson et le mélange à d'autres aliments sont connus pour diminuer l'allergénicité. L'affinage prolongé de certains fromages semble aussi avoir un effet de réduction de la teneur en caséine et de son affinité avec les IgE [32]. Certains patients peuvent donc tolérer le lait cuit mais pas le lait cru, d'autres vont réagir aux deux [20]. Toutefois, même chez ces derniers, une ITO lente,

avec des doses très basses de lait cuit, pourrait constituer une alternative intéressante [33], avec réponse immunologique [20], et amélioration prévisible de la qualité de vie.

### ***Résultats de l'étude « Petit Lait »***

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude comparant l'efficacité et la sécurité de deux protocoles d'ITO dans une cohorte d'enfants présentant une APLV persistante à seuil réactogène bas, âgés de plus de 3 ans [31]. Un bras était dit "conventionnel", réalisé avec du lait cru et s'étalait sur une période d'environ 5 mois. L'autre bras était beaucoup plus lent (9 mois minimum) et était réalisé en utilisant au départ des produits industriels à base de lait cuit, puis mi-cuit. Ainsi, 41 enfants ont été inclus, ayant une dose tolérée médiane de PLV relativement faible (34 mg). Ces enfants ont été réévalués sur leur consommation de lait (cuit ou cru) 18 mois après le début de l'ITO : 5 enfants (13,5%) avaient eu besoin d'une injection d'adrénaline au domicile au cours du protocole, 2 dans le bras « conventionnel » et 3 dans le bras cuit/mi-cuit. D'autre part, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux bras en ce qui concerne la dose quotidienne tolérée finale (Figure 1), le nombre et la sévérité des réactions allergiques.

### ***Données de la littérature sur l'efficacité et la sécurité de l'ITO au lait cuit***

Ces résultats peuvent sembler de prime abord plutôt inattendus. Toutefois, les réactions allergiques ne sont pas rares même en utilisant du lait cuit [34]. Ainsi, bien que le lait cuit semble être plus sécurisant en raison de la cuisson et du mélange à d'autres aliments [22], cet aspect est peut-être surestimé. Dans l'étude récente réalisée par Goldberg *et al*, 15 enfants ayant échoué dans un protocole d'ITO au lait cru ont été inclus dans un protocole d'ITO au lait cuit. Bien que l'ITO ait été menée de façon très lente et prudente, les auteurs ont constaté 11 échecs. Soixante-treize pourcents d'entre eux (8/11) étaient dû à la survenue de réactions allergiques. Deux enfants ont eu une réaction anaphylactique nécessitant de l'adrénaline [23]. Dans l'étude *Petit Lait* [31], l'administration préliminaire de lait très cuit ne protégeait pas de

réactions avec du lait moins cuit, pouvant faire suggérer un phénotype d'allergie au lait sous-jacent particulier [35].

La recherche de biomarqueurs spécifiques pouvant prédire la tolérance du lait cuit par rapport au lait cru, autre que les taux d'IgE spécifiques, est toujours un sujet d'étude, bien que des IgE caséine supérieures à 5 kIU/L sont en faveur d'une mauvaise tolérance pour le lait cru et cuit [34].

Le défaut de compliance peut également constituer un frein à la réussite d'un protocole d'ITO au lait cuit. D'une façon générale, il est démontré que 20% des patients au mieux sont réellement compliants à leur protocole d'ITO [36]. Les familles intégrant les protocoles d'ITO sont généralement très motivées, mais les protocoles intégrant un plus grand nombre de prises non supervisées sont sans doute plus à risque, y compris avec du lait cuit [13, 23].

Chez les enfants ayant un seuil bas de réactivité, l'approche la plus prudente serait de proposer une supervision systématique des augmentations de dose, y compris en cas d'utilisation de lait cuit.

## **Conclusion**

Le risque de réaction allergique sévère existe même en cas d'ITO utilisant du lait cuit. Même si la plupart des patients vont bénéficier de ce type de protocole sans problème majeur, ce n'est pas le cas pour tous. Les bénéfices d'une ITO au lait cuit en cas de phénotype sévère, c'est-à-dire avec un seuil réactogène bas, un antécédent d'anaphylaxie, un asthme associé, devraient être évalués prudemment, de façon multidisciplinaire et collégiale. Une supervision hospitalière des prises pour ce type de patients paraît préférable.

## **Conflits d'intérêt**

Aucun.

## **Références**

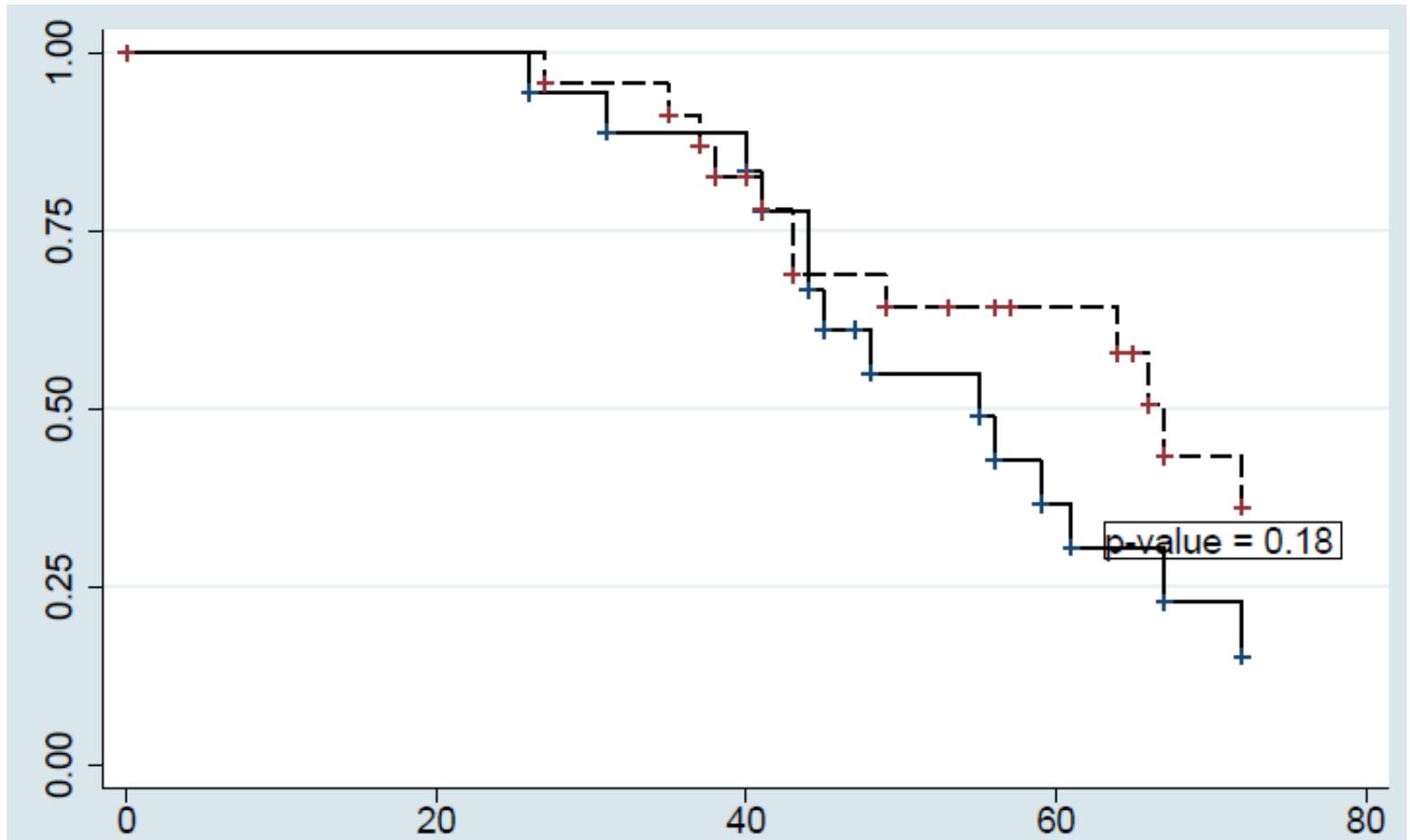
1. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:33-7.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 638-46.
3. Kostadinova AI, Willemsen LEM, Knippels LÑJ, Garssem J. Immunotherapy-risk/benefit in food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:633-44.

4. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116: 862-7.
5. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskin AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 S15: 23-8.
6. 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.
7. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1127-34.
8. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012; 161: 482-7.
9. 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: 805-12.
10. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, bravin K, Nasser SM, et al. Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.
11. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A; The impact of childhood allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 461-4.
12. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, Diaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 883-8.
13. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampetro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.

14. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe T, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-9.
15. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy- follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:412-9.
16. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154-60.
17. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009542.
18. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta- analysis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 363-74.
19. Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Munoz MT, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick-test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:92-102.
20. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:342-7.
21. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 25: 740-46.

22. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 234–7.
23. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1601-6.
24. García-Ara C, Pedrosa M, Belver MT, Martín-Muñoz MF, Quirce S, Boyano-Martínez T. Efficacy and safety of oral desensitization in children with cow's milk allergy according to their serum specific IgE level. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 290-4.
25. Martorell A, de la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila M, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1297-304.
26. Martorell Catalayud C, Muriel García A, Martorell Aragonés A, De La Hoz Caballer B. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 298-307.
27. Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y. Clinical predictors of favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 58-63.
28. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Movérare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to  $\alpha$ -lactalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy* 2015; 70: 955-62./
29. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1103-10.

30. Elizur A, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Katz Y. Oral immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long-term outcome according to asthma status. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 240-244.
31. Amat F, Kouche C, Gaspard W, Lemoine A, Guiddir T, Lambert N, et al. Is a slow-progression baked-milk protocol of oral immunotherapy always a safe option for children with cow's milk allergy? A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2017 [In press]
32. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, Lambertini F, Paoletta S, Zennaro D, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS One* 2012;7:e40945.
33. Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Practical aspects of immunotherapy for cooked cow's milk allergy. *Rev Fr Allergol* 2016; 56: 372-377.
34. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:13-23; quiz 24.
35. Dang TD, Peters RL, Allen KJ. Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk. *World Allergy Organ J* 2016; 26:9:2.
36. Nachshon L, Goldberg MR, Elizur A, Levy MB, Schwartz N, Katz Y. A Web site-based reporting system for monitoring home treatment during oral immunotherapy for food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:510-5.



**Figure 1. Probabilité d'augmentation de la dose tolérée de lait au cours de l'étude Petit Lait: résultats de l'analyse de Kaplan-Meier**

Traits pleins: bras « conventionnel » avec du lait cru, traits pointillés: bras « lait cuit ». La différence n'était pas significative après un suivi médian de 18 mois