



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE  
D'**A**llergologie

Revue française d'allergologie 49 (2009) S28–S33

# Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

*News on tests and management of cow's milk protein allergy*

F. Rancé<sup>a,\*</sup>, G. Dutau<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Allergologie, Pneumologie, Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, 330, Avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France*

<sup>b</sup> *9 rue Maurice Alet, 31400 Toulouse, France*

## Résumé

L'allergie aux protéines du lait de vache est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant. La perception d'une allergie au lait de vache est forte dans la population générale. Pourtant, elle concerne au maximum 7,5 % des enfants. Le diagnostic est difficile et les tests d'allergie ne sont pas toujours positifs dès que le diagnostic est évoqué. Les tests d'allergie sont à adapter aux symptômes. Le pronostic est globalement bon et la guérison est obtenue chez 90 % des enfants à un âge moyen de 3 ans. Le traitement repose, quelle que soit la forme immunologique, sur une exclusion de toutes les protéines bovines et leur remplacement par des hydrolysats de protéines. Les laits d'autres espèces animales sont contre-indiqués en cas d'allergie prouvée au lait de vache. Les protocoles de tolérance orale sont discutés dans les formes persistantes d'allergie aux protéines du lait de vache.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Allergie aux protéines du lait de vache ; Tests cutanés ; IgE spécifiques ; Test de provocation par voie orale ; Régime d'éviction

## Abstract

Cow's milk allergy is the first allergy to appear in children. Perceived food allergy to milk is high in the general population. Furthermore, true cow's milk allergy concern at least 7.5% of the children. Diagnose cow's milk allergy is difficult. Allergic tests are not always positive at the first time where allergy is suspected. Clinical symptoms fit the allergic tests. Prognosis is good with 90% of recovery at median age of 3 years. Treatment is based on avoidance of milk and products containing milk or derivatives. The substitute used is extensively hydrolyzed proteins formulas. Milk coming from others animal species was non-indicated in case of proved cow's milk allergy. Specific oral immunotherapy is questionable in persistent cases of cow's milk allergies.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Cow's milk allergy; Skin prick tests; Specific-IgE assays; Oral food challenge; Avoidance diet

## 1. Introduction

L'allergie aux protéines du lait de vache est probablement l'allergie alimentaire la mieux connue. Elle débute le plus souvent chez le nourrisson âgé de moins d'un an. Le diagnostic est difficile et les tests d'allergies ne sont pas toujours positifs lorsque le diagnostic est évoqué. Les tests diagnostiques à notre disposition sont discutés, ainsi que les nouvelles approches thérapeutiques.

## 2. Épidémiologie

L'allergie aux protéines du lait de vache représente la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant, derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et au poisson. Elle est responsable

de 12,6 % des allergies alimentaires de l'enfant [1]. Dans la population générale, l'incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache varie de 0,1 à 7,5 %, selon les études [2, 3]. En France, la prévalence cumulée de l'allergie au lait de vache est estimée à 1,1 % chez les enfants scolarisés âgés entre 2 et 14 ans [4].

## 3. Les allergènes du lait de vache

Le lait contient plus de trente protéines, toutes potentiellement allergisantes (5). Les protéines sont identifiées et séquencées (Tableau 1). Les allergènes ont la dénomination Bos d pour *Bos domesticus* [5]. Les caséines et la bêta-lactoglobuline sont le plus souvent en cause, mais toutes les pro-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr

Tableau 1.

Les allergènes du lait de vache identifiés et séquencés ont la dénomination Bos d pour *Bos domesticus* suivi d'un chiffre [5, 6].

|                            | PM (kDa) | %   |
|----------------------------|----------|-----|
| Caséines (Bos d 8)         | 20-30    | 81  |
| (α s1, α s2, β, κ 1-3)     |          |     |
| Protéines du lactosérum    |          |     |
| β-lactoglobuline (Bos d 5) | 18,3     | 9   |
| α-lactalbumine (Bos d 4)   | 14,2     | 3   |
| sérum albumine (Bos d 6)   | 67       | < 1 |
| Autres                     |          | 4   |
| Immunoglobulines (Bos d 7) | 160      | 2   |

téines peuvent être incriminées. La caséine est impliquée dans les allergies durables. On distingue différents types de caséines présentées (Tableau 1) qui ont toutes la particularité de rester stables, même soumises à des conditions susceptibles de les dénaturer, comme la chaleur par exemple.

#### 4. Quand penser à une allergie au lait de vache ?

Le lait de vache est le premier aliment ingéré par le nourrisson, de sorte que l'allergie aux protéines du lait de vache est la première à apparaître, avec un début précoce, souvent avant l'âge de 6 mois. Classiquement, le diagnostic est évoqué chez un nourrisson allaité qui présente peu de temps après le sevrage une urticaire aiguë [2]. Il était habituel de différencier l'allergie et l'intolérance au lait de vache. Actuellement, toutes les réactions adverses au lait de vache sont appelées « allergie au lait de vache » suivie de la dénomination IgE-dépendante ou non IgE-dépendante en fonction du mécanisme immunologique impliqué [6]. Les formes non immunologiques sont prédominantes.

Les signes cliniques sont variés : digestifs (50 à 60 % des cas), cutanés (10 à 39 % des cas) ou respiratoires (20 à 30 % des cas). Le choc anaphylactique (9 % des allergies aux protéines du lait de vache) peut inaugurer l'affection, ou, plus fréquemment, survenir au moment de réintroductions effectuées dans un but diagnostique. La sévérité initiale de la réaction allergique ne préjuge pas d'une évolution clinique péjorative [6].

Les manifestations des formes immunologiques sont de type urticaire et angio-œdème qui peuvent toucher certaines parties du corps : visage, lèvres, langue, voile du palais, larynx et cordes vocales (dans les formes graves). Les symptômes de rhinite (associés ou non à une conjonctivite) et le bronchospasme font partie du tableau de l'allergie au lait de vache IgE-dépendante. L'eczéma et les symptômes digestifs sont habituels dans les allergies aux protéines du lait de vache non immunologiques. Il faut savoir évoquer le diagnostic chez le nourrisson âgé de moins d'un an qui présente un eczéma sévère et récidivant malgré un traitement adapté

par dermocorticoïdes. Les signes digestifs comportent nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, sang dans les selles. Ces signes sont souvent associés à une irritabilité, des troubles du sommeil et une mauvaise croissance staturo-pondérale. La constipation chronique, simple ou compliquée (fissures et fistules anales), a été décrite au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache [7]. En revanche, la mise en cause d'une allergie au lait de vache au cours des colites est controversée.

Le consensus européen [7] différencie les formes légères ou modérées avec les formes sévères. Les signes digestifs des formes sévères comportent la stagnation pondérale, la perte de poids par diarrhée, les régurgitations ou vomissements, le refus d'alimentation, la présence de sang dans les selles avec anémie, l'entéropathie avec fuites protéiques. Au niveau cutané, les symptômes sévères sont à type d'eczéma sévère avec retentissement sur la courbe de croissance, avec hypo-albuminémie et anémie. Les signes respiratoires sévères retenus sont l'œdème laryngé et la gêne respiratoire. La manifestation la plus sévère est représentée par le choc anaphylactique.

Il faut aussi connaître le passage d'une forme non immunologique vers une forme immunologique. Saarinen et al. [8] ont suivi pendant 8 ans 118 enfants allergiques aux protéines du lait de vache. Les formes immunologiques guérissent à un âge plus tardif. Le quart des patients (11 cas sur 43 cas) n'avait pas initialement d'IgE sériques spécifiques dirigées contre le lait de vache initiale, mais, un an plus tard, les dosages d'IgE anti-lait étaient devenus positifs.

#### 5. Diagnostic

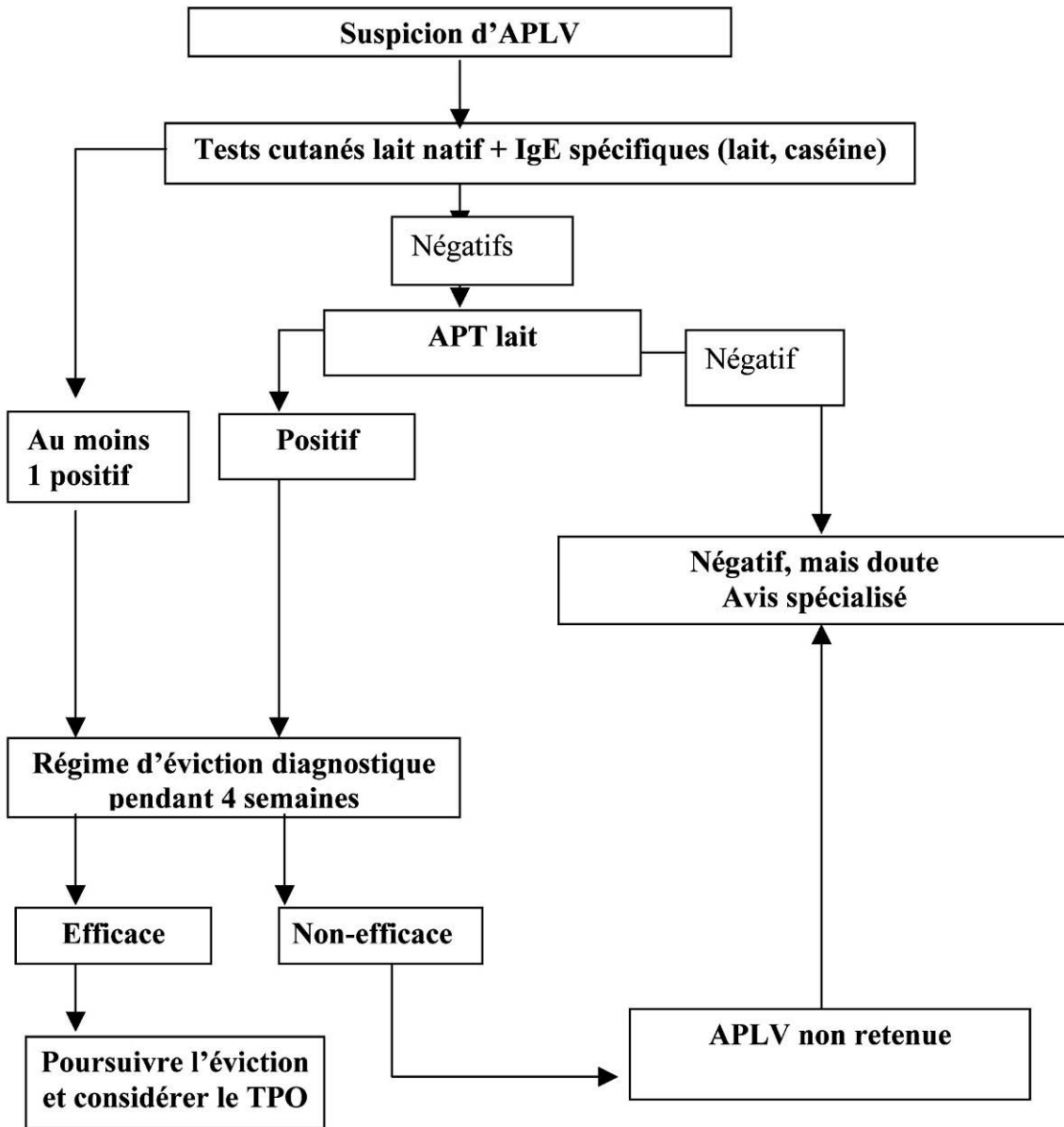
L'exploration allergologique d'une allergie aux protéines du lait de vache IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE sériques spécifiques et le test de provocation par voie orale [9-11]. Les orientations diagnostiques récentes se dirigent vers le développement de techniques de dépistage qui réduisent les indications des tests de provocation par voie orale tout en gardant des performances diagnostiques correctes. C'est ainsi que sont apparues les valeurs seuils des tests cutanés et des IgE sériques spécifiques pour prédire une réaction clinique.

Les tests épicutanés ou « patch tests » sont utiles dans le cas d'une allergie non IgE-dépendante [12,13].

En définitive, le test de provocation par voie orale, parfois appelé test d'éviction-réintroduction, représente le test de référence pour prouver l'allergie au lait de vache quelle que soit la forme immunologique (Fig. 1).

##### 5.1. Prick tests cutanés

Les tests cutanés sont réalisés par prick-test, technique simple, rapide et très spécifique. L'agence du médicament ayant retiré du marché les extraits d'allergènes d'origine bovine (comportant le lait de vache), les tests cutanés sont effectués à l'aide d'une goutte de la formule lactée consommée par l'enfant. Les tests cutanés sont réalisés également pour la caséine (disponible auprès de l'agence Cooper), et



APT : atopy patch test; TPO : test de provocation par voie orale

Fig. 1. L'arbre décisionnel pour le diagnostic d'une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) [11].

éventuellement le beurre. Un diamètre d'induration du prick test au lait de vache supérieur à 15 mm est corrélé à une valeur prédictive positive de 95 % [14], et rend alors le test de provocation par voie orale inutile. Un diamètre du prick test avec l'extrait caséine supérieur à 3 mm permet de classer correctement les enfants dans plus de 80 % des cas [15]. Les différents hydrolysats extensifs peuvent être testés dans les cas d'allergie immunologique afin d'orienter leur prescription.

Les tests cutanés sont utiles pour la recherche d'une allergie croisée vis-à-vis du soja, du bœuf cuit et cru, des laits de chèvre et de brebis. Les allergies croisées avec le soja sont rares. Elles concernent 8 à 14 % des allergiques aux protéi-

nes du lait de vache [15]. Elles sont plus fréquentes chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois et dans les formes non immunologiques (47 % des cas) [16]. Les réactions croisées avec le veau et le bœuf sont également rares et sont détectées par les tests allergologiques [17].

## 5.2. Atopy patch tests

Les atopy patch tests sont effectués sous occlusion, par application de timbres adhésifs. Une goutte de lait de vache est déposée dans des cupules de 12 mm de diamètre appliquées en zone exempte d'eczéma et la lecture est réalisée à

49 et 72 heures selon des critères standardisés [13,18]. Un test commercialisé, le Diallertest®, est disponible en officine de ville. Sa validité a été prouvée [19]. Le test est considéré comme positif en présence d'un érythème et d'une induration, voire de vésicules [20].

### 5.3. Dosage des IgE sériques spécifiques

Le dosage des IgE sériques spécifiques est disponible pour le lait de vache et les protéines du lait (alphalactalbumine, bêtalactoglobuline et caséine). Des auteurs ont établi une corrélation entre la concentration des IgE spécifiques dirigées contre le lait de vache et la positivité du test de provocation par voie orale [10,21]. Néanmoins, les concentrations des IgE spécifiques dirigées contre le lait proposées varient avec l'âge, les signes cliniques et ne peuvent être recommandées en routine. Les concentrations pour prédire une APLV dans les études publiées varient de 3,5 kU/l à 88,8 kU/l [21]. Il n'est donc pas possible de retenir une valeur seuil pour le lait de vache [22]. En revanche, le suivi des concentrations des IgE sériques spécifiques dans le temps est essentiel pour guider l'âge de la réintroduction du lait de vache [23]. Chez 49 enfants souffrant d'allergie aux protéines du lait de vache, une diminution de 99 % de la valeur des IgE sur 12 mois est associée à une probabilité de guérison de 94 % [23].

Aujourd'hui, il faut aussi prendre conscience de l'importance de la nature des allergènes et en particulier des épitopes dans le devenir d'allergie aux protéines du lait de vache. En effet, une allergie aux protéines du lait de vache dirigée contre des épitopes linéaires guérira moins fréquemment qu'une allergie dirigée contre des allergènes conformationnels [24]. L'avenir est donc dans la détection des IgE spécifiques pour les protéines du lait de vache à l'aide de la technique en microarray [25]. La technique nécessite seulement 20 microlitres de sérum. Après lavage, marquage des anti-IgE humains à la fluorescéine, une lecture en tomodynamométrie est effectuée. Son intérêt est de permettre la détection des épitopes spécifiques du lait et d'identifier ainsi les allergies persistantes aux protéines du lait de vache. Les formes persistantes reconnaissent statistiquement plus que les formes qui guérissent les  $\alpha_{s1}$ -caséines,  $\alpha_{s2}$ -caséines,  $\beta$ -caséines, et  $\kappa$ -caséines [26]. Ces dosages sont encore réservés à quelques centres hyperspécialisés.

### 5.4. Stratégie combinée

Une étude préliminaire réalisée chez 118 enfants allergiques aux protéines du lait de vache d'âge médian de 3,4 mois a démontré l'utilité de combiner les tests cutanés au lait de vache extrait natif au dosage des IgE spécifiques dirigées contre la caséine [27]. La stratégie proposée combine le dosage des IgE spécifiques anti-caséine au seuil de 10,6 kU/l, les tests cutanés à l'extrait natif de lait au seuil de 3 mm, et à l'extrait de caséine au seuil de 4 mm [27]. La spécificité et la valeur prédictive positive de cette stratégie

est de 100 %, évitant la réalisation de 13 tests de provocation par voie orale pour affirmer le diagnostic. Les résultats suggèrent pour la première fois la supériorité des IgE spécifiques anti-caséine par rapport aux autres IgE spécifiques du lait pour prédire l'allergie aux protéines de lait de vache [27].

### 5.5. Test de provocation par voie orale

Le test de provocation par voie orale (TPO) représente l'étalon-or du diagnostic [22]. Il reproduit l'histoire clinique en administrant des quantités croissantes de lait jusqu'à la dose habituellement consommée, sous couvert d'une surveillance rigoureuse. Le TPO est impérativement réalisé dans des structures hospitalières aptes à prendre en charge des réactions allergiques graves, avec un personnel médical et non médical hautement spécialisé. Le test de provocation par voie orale, parfois appelé « réintroduction », est effectué après 6 mois d'exclusion des protéines du lait de vache. Les objectifs du test de provocation par voie orale et de la réintroduction sont en fait différents. Le test de provocation par voie orale authentifie l'allergie aux protéines du lait de vache et la réintroduction démontre la tolérance aux protéines du lait de vache.

## 6. Évolution de l'APLV

Le pronostic de l'allergie aux protéines du lait de vache est bon puisque finalement plus de 90 % guériront à l'âge de 15 ans [28]. Néanmoins, ces enfants pourront développer d'autres manifestations atopiques. Classiquement, les allergiques au lait de vache développeront d'autres allergies alimentaires (18 % des cas), un asthme (41 % des cas) et une rhinite allergique (31 % des cas) [3].

## 7. Prise en charge de l'APLV

Le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache repose sur l'éviction stricte des protéines lactées bovines.

### 7.1. Le choix de la formule de substitution

Les besoins nutritionnels liés à l'âge sont assurés chez le jeune nourrisson par des formules dont les protéines ont subi une hydrolyse extensive [29]. Les formules « HA » sont contre-indiquées comme l'utilisation de lait d'autres espèces animales (chèvre, brebis, jument, ânesse, chamelle) du fait d'une même composition protéique de base et d'une forte homologie de structure entre les protéines entrant dans leur composition [17]. Les « jus » de riz, d'amande ou de châtaigne sont également déconseillés car nutritionnellement inadaptés pour la croissance du nourrisson. De plus, ils pourraient favoriser le développement secondaire d'autres allergies alimentaires par le biais des réactions croisées (amande – arachide ou châtaigne – latex et fruits du groupe latex). La définition d'un hydrolysats extensif est d'être

toléré par 95 % des allergiques aux protéines du lait de vache. Il est donc compréhensible que certains nourrissons ne tolèrent pas ces hydrolysats. Les nourrissons qui présentent une allergie alimentaire multiple ou complexe, une allergie aux protéines du lait de vache à un âge très précoce ou sévère, une allergie aux différents hydrolysats de protéines, relèvent d'une substitution par un acide aminé de synthèse (Tableau 1) [30, 31].

### 7.2. L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique prend toute sa place pour éviter les réactions par exposition accidentelle aux protéines du lait de vache. Une étude récente chez 88 nourrissons souffrant d'APLV à un âge moyen de 32,5 mois a montré que 40 % des allergies aux protéines du lait de vache avaient eu une réaction dans l'année précédente. Les réactions ont été sévères dans 15 % des cas alors qu'aucune des réactions initiales ne l'avait été (OR 10,2 [IC95 % 1,13 – 91,54]) [32].

### 7.3. Les protocoles de tolérance orale

Porter un diagnostic certain est fondamental pour toute approche thérapeutique, qu'il s'agisse du régime d'éviction, ou d'autres approches comme la désensibilisation spécifique mieux appelée immunothérapie spécifique (ITS).

L'ITS représente une autre approche thérapeutique des enfants non guéris à l'âge habituel de la guérison. L'objectif est de protéger les enfants allergiques en évitant des réactions par ingestion accidentelle de lait de vache et en d'induisant une tolérance orale à long terme. Les essais d'immunothérapie sont anciens (1956) et pourtant, nous disposons de peu d'études randomisées. Les protocoles sont variés [33–37]. Les indications concernent principalement les allergies IgE-dépendantes. D'autres facteurs sont moins bien définis pour débiter une immunothérapie comme la dose réactogène (basse ou élevée) ou la nature des symptômes de l'allergie alimentaire (plus ou moins sévères). Différentes techniques sont utilisées, injectables aux effets secondaires constants avec les extraits à notre disposition, orale efficace dans un tiers des cas, et sublinguale dont les études semblent prometteuses [35], mais encore insuffisantes.

Les résultats d'une étude comportant une méthodologie correcte sur l'allergie aux protéines du lait de vache sont intéressants. L'étude objective 4 profils de réponse à l'ITS :

- les répondeurs (36 %), c'est-à-dire les enfants guéris ;
- les répondeurs nécessitant une ingestion régulière de lait (12 %) ;
- les répondeurs partiels (16 %) qui ne tolèrent pas de grandes quantités de lait ;
- et les non répondeurs, 36 %, qui réagissent à de faibles quantités de lait [36].

L'étude de Longo et al. [37] est particulière car elle s'adresse à des enfants ayant des symptômes très sévères à type de choc anaphylactique. Les résultats de l'ITS par voie orale sont similaires, avec 36 % de tolérants le lait quelle

que soit la dose, 54 % tolérants des quantités limitées de lait inférieures à 150 ml/j et 10 % de non répondeurs [37].

L'étude la plus récente sur l'allergie aux protéines du lait de vache et l'ITS par voie orale a été réalisée par Skripak [38]. Le protocole d'augmentation des doses est lent sur 8 semaines avec des phases en milieu hospitalier et d'autres à domicile. Les enfants en ITS sont améliorés pour la dose qui déclenche les symptômes.

En définitive, de nouvelles approches thérapeutiques de l'APLV sont en développement. Il faut attendre les résultats des études de sécurité et d'efficacité des protocoles d'ITS avant de les recommander à grande échelle. Il reste également à définir la signification des effets de l'immunothérapie, effet persistant ou transitoire, ou simple augmentation des doses tolérées. Une analyse des mécanismes de l'ITS sur le long terme est attendue. Les problèmes pratiques de l'immunothérapie orale sont bien définis dans la publication récente de Feuillet-Dassonval et al. [39]. Le principal objectif du médecin est une alimentation normale alors que le principal objectif des parents est un risque diminué d'accident. La prise en charge d'un enfant souffrant d'APLV doit prendre en considération les croyances de la famille et de son entourage.

## 8. Conclusion

L'allergie aux protéines du lait de vache est fréquente chez le nourrisson et l'enfant. Il existe une amélioration dans la standardisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Toutefois, il apparaît essentiel de différencier les formes immédiates et retardées, de diagnostic et pronostic différent, et en sachant que ces formes peuvent se recouper. Les formes persistance d'APLV sont de plus en plus fréquentes car l'âge de guérison est de plus en plus tardif. Enfin, de nouvelles modalités thérapeutiques sont disponibles, mais reste à valider par des études de méthodologie correcte.

## Références

- [1] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
- [2] Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl 5):5-36.
- [3] Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15):23-8.
- [4] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of school children diagnosed food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:169-72.
- [5] Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;53:1013-22.
- [6] Rancé F. L'allergie aux protéines du lait de vache : facteurs prédictifs de tolérance. *Pédiatrie Pratique* 2004;156:1-5.
- [7] Vandenplas 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;92:902-8.

- [8] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
- [9] Rancé F, Fardeau MF. Les allergies alimentaires : Qui tester ? Que tester ? Comment tester ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:810-3.
- [10] Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A, Lack G, Liacouras CA, Hourihane JO, et al. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;Suppl 19:26-39.
- [11] Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:279-84.
- [12] Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15.
- [13] Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:93-6.
- [14] Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-8.
- [15] Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
- [16] Zoppi G, Guandalini S. The story of soy formula feeding in infants: a road paved with good intentions; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 199; 28:541-3;
- [17] Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
- [18] Turjanmaa K, Darso U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
- [19] Kalach N, Soulaines P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1321-6.
- [20] Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
- [21] Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:575-82.
- [22] Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al, SFAIC and SP2A workgroup on OFC in children. Oral food challenge in children: an expert review. Position paper of the section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmonology and Allergology (SP2A). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- [23] 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;114:387-91.
- [24] Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on  $\beta$ - and  $\kappa$ -casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1256-62.
- [25] Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63:1521-8.
- [26] Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:589-95.
- [27] Martin-Blondel M, Jegu J, Lauwers-Cances V, Abbal M, Rancé F. Utilité du dosage des IgE spécifiques anti-caséine pour le diagnostic d'une allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2009;49:302.
- [28] 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.
- [29] Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Arch Pédiatr* 2000;7:302-6.
- [30] Ammar F, de Boissieu D, Dupont C. Allergie aux hydrolysats de protéines. À propos de 30 cas. *Arch Pédiatr* 1999;6:837-43.
- [31] de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pédiatr* 2000;136:119-20.
- [32] Boyano-Martinez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883-8.
- [33] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
- [34] Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. 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.
- [35] De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238-9.
- [36] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, 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.
- [37] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- [38] 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.
- [39] Feuillet-Dassonval C, Baranes T, Bidat E. Induction de tolérance orale chez l'enfant : aspects pratiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;49:533-8.