



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Médecine

THÈSE

Pour l'Obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
En Pédiatrie

**ASPECTS ÉVOLUTIFS ET PRISE EN CHARGE DE
L'ALLERGIE IgE-MÉDIÉE AUX PROTÉINES DE LAIT
DE VACHE CHEZ L'ENFANT**

Par

Amal BOUBIDI

MAÎTRE ASSISTANTE EN PÉDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement le 13 janvier 2026

Pr. BIOUD Belkacem	Directeur de thèse	Faculté de médecine de Sétif
Pr BENEDEDOUCHE Ahmed Salih	Président de jury	Faculté de médecine de Tlemcen
Pr. MAHNANE Abbas	Examineur	Faculté de médecine de Sétif
Pr. DEHIMI Abdelhak	Examineur	Faculté de médecine de Sétif
Pr DJALLEB Moufida	Examineur	Faculté de médecine de Constantine

Année Universitaire

2025- 2026

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, le Professeur Belkacem BIOUD,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon maître et directeur de thèse le Professeur Belkacem BIOUD, d'avoir accepté de diriger ce modeste travail ; pour la confiance qu'il m'a accordée, pour son encadrement rigoureux et bienveillant, ainsi que pour la qualité de ses conseils scientifiques et ses encouragements tout au long de ce travail.

Ses remarques pertinentes, sa disponibilité constante et son exigence intellectuelle ont largement contribué à l'enrichissement de ce projet. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous accorde longue vie et santé.

À mon maître et le Président du jury, le Professeur Ahmed Salih BENDEDDOUCHE,

Je remercie sincèrement le Professeur Bendeddouche, qui a eu l'amabilité d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour son implication tout au long de ce projet et pour le soutien précieux qu'il m'a apporté dans sa réalisation.

À mon maître, le Professeur Abbas MAHNANE,

Qui n'a pas hésité un moment d'être parmi nous pour l'évaluation de ma thèse. Merci beaucoup Professeur pour l'apport de vos compétences à la critique de ce travail.

À mon maître, le Professeur Abdelhak DEHIMI,

Qui a accepté la charge de juger mon travail et de siéger dans ce jury. Professeur Dehimi, votre aide, votre gentillesse, votre patience et votre humilité me laissent toujours reconnaissante.

À mon maître, le Professeur Abbas MAHNANE,

Qui n'a pas hésité un moment d'être parmi nous pour l'évaluation de ma thèse. Merci beaucoup Professeur Mahnène pour l'apport de vos compétences à la critique de ce travail.

À mon maître, le Professeur Abdelhak DEHIMI,

Qui a accepté la charge de juger mon travail et de siéger dans ce jury. Professeur Dehimi, votre aide, votre gentillesse, votre patience et votre humilité me laissent toujours reconnaissante.

À mon maître, le Professeur Moufida DJALLEB,

De m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de ma thèse et d'avoir apporté ses compétences à la critique de ce travail.

***Au Docteur Dalal BOUDRIOUA,
Maître-assistante en épidémiologie du CHU de Constantine,***

Pour tout ce qu'elle a fait pour m'aider à concrétiser mes idées dans la réalisation de ce travail. Ses conseils méthodologiques, sa disponibilité et la qualité de ses orientations qui ont grandement contribué à l'élaboration et à la rigueur scientifique de cette étude.

***Au Professeur Rachid BOUHDJILA,
Médecin chef du service de pédiatrie B du CHU de Constantine,***

J'adresse mes sincères remerciements au médecin-chef du service de pédiatrie B du CHU de Constantine, pour son soutien, sa bienveillance et les moyens qu'il a mis à ma disposition pour la réalisation de ce travail.

Au Docteur Tesnim KOUADRI,

J'exprime toute ma gratitude au Docteur KOUADRI pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée tout au long de la réalisation de ce travail. Sa disponibilité, son implication constante dans la surveillance et le recrutement des patients ont largement contribué à la réussite de cette étude.

Je remercie vivement :

Docteur Chahinez MOUSSAOUI.

Tous les résidents des services de pédiatrie A et B du CHU de Constantine.

Les chefs de service de pédiatrie B du CHU de Constantine : Lilia, Samia et Fatiha.

Tous les infirmiers des urgences pédiatriques et de l'unité d'exploration.

Le Pr BOUGHRIDA et le personnel du service d'exploration fonctionnelle respiratoire du CHU de Constantine.

Tous mes collègues des services de pédiatrie B et A du CHU de Constantine

Je n'oublierai pas mes malades, leurs parents et ceux que j'ai omis de citer.

Une dédicace spéciale aux docteurs TRIKI Rima, KHLIFI TOUHAMI Tahar et BACHTARZI Elzhary, pour leur collaboration, leur aide et leur soutien.

DÉDICACES

Avec toute mon affection et du plus profond du cœur, et en témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude, je dédie ce modeste travail à ceux qui me sont très chers :

À la mémoire de mon père,

Qui tenait tant à la réalisation de ce travail. Son amour, sa confiance et ses encouragements continuent de me guider chaque jour. J'aurais tant voulu qu'il soit à mes côtés pour partager ce moment, car aucun mot ne saurait exprimer tout l'amour, le respect et la gratitude que je lui porte, ni le vide immense que son absence a laissé dans ma vie.

À ma chère mère,

Qui a su prendre le relais avec une force et une tendresse infinie. Sa présence, son soutien et ses prières ont été ma plus grande source de courage et de sérénité. Que Dieu la protège, lui accorde santé, bonheur et une longue vie, pour qu'elle puisse encore longtemps partager les fruits de son amour et de ses sacrifices.

À ma sœur Loubna ainsi qu'à mes frères, Fahed, Aziz et Charafeddine,

Pour votre affection, votre soutien et les liens uniques qui nous unissent. Votre présence à mes côtés m'a toujours donné la force d'avancer et de croire en moi.

À ma belle-sœur Rayane, pour sa gentillesse et son soutien, et à mon petit neveu Yanis, la petite lumière qui remplit nos vies de joie et de tendresse, que Dieu le protège.

À mes tantes, leurs maris, mes cousins et cousines.

À mes maîtres et aînés :

Aux Pr Zahia BOUDERDA, Pr Mouloud MEDJROUBI, Pr Azzedine BENCHIHEUB, Dr Nabiha ROUSTILA ainsi qu'au Pr Youssria BENKAHOUL.

À tous mes amis et collègues que j'ai omis de citer nommément, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	ix
RÉSUMÉ	xi
1 INTRODUCTION / PROBLÉMATIQUE	1
1.1 Introduction	1
1.2 Problématique	3
1.3 Objectifs de l'étude	4
1.3.1 Objectif principal	4
1.3.2 Objectifs secondaires	4
REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
2 REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
2.1 Concepts fondamentaux en allergologie	5
2.1.1 L'hypersensibilité	5
2.1.2 L'allergie	6
2.1.3 L'allergène	7
2.1.4 L'anaphylaxie	7
2.1.5 L'atopie	7
2.1.6 La marche atopique	7
2.1.7 Les allergies alimentaires (AA)	8
2.1.8 Allergie aux protéines du lait de vache (APLV)	8
2.1.9. Allergie aux protéines du lait de vache IgE-dépendante	9
2.2 Historique de l'allergie au lait de vache IgE-médiée	10
2.3 Données épidémiologiques	11
2.3.1 Épidémiologie générale	11
2.3.2 Dans le monde	12
2.3.3 En Amérique du Nord	12
2.3.4 En Australie	12
2.3.5 En Amérique du Sud	12
2.3.6 En Europe	13
2.3.7 En Asie	14
2.3.8 En Afrique	14

2.4	Etiopathogénie de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée	16
2.4.1	Facteurs étiologiques	16
2.4.2	Mécanismes immunitaires impliqués dans l'APLV IgE-médiée	20
2.4.3	Mécanisme physiopathologique	27
2.5	Manifestations cliniques de l'APLV dans sa forme IgE-médiée	30
2.5.1	Réactions cutanées	31
2.5.2	Réactions respiratoires	31
2.5.3	Réactions gastro-intestinales	32
2.5.4	Réactions cardiovasculaires et neurologiques	32
2.6	Gravité de la symptomatologie clinique	34
2.7	Démarche diagnostique	34
2.7.1	Interrogatoire et examen physique	34
2.7.2	Tests diagnostiques	36
2.7.3	Test de provocation orale (TPO)	41
2.7.4	Stratégies diagnostiques	43
2.8	Prise en charge de l'APLV IgE-médiée	46
2.8.1	Prise en charge diététique	47
2.8.2	Prise en charge pharmacologique	55
2.8.3	Éducation thérapeutique (ETP) et prévention secondaire	59
2.9	Conséquences sur la santé de l'enfant et la qualité de vie	62
2.9.1	Développement staturo-pondéral	62
2.9.2	Carences en micronutriments	62
2.9.3	Conséquences psychosociales, économiques et sur la qualité de vie	62
2.10	Histoire naturelle de l'APLV IgE-médiée	63
2.10.1	Acquisition de tolérance et facteurs prédictifs de pronostic	63
2.10.2	Maladies atopiques associées à l'APLV IgE-médiée	64
2.10.3	Réintroduction de lait de vache dans l'alimentation	65
2.11	Immunothérapie spécifique au lait de vache et biothérapies ciblées	66
2.11.1	Immunothérapie orale (ITO)	66
2.11.2	Immunothérapie orale au lait cuit	68
2.11.3	Immunothérapie sublinguale (SLIT)	69
2.11.4	Immunothérapie épicutanée (ITEP)	69
2.11.5	Traitements par biothérapies	69
2.12	Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache	71
2.12.1	Allaitement maternel exclusif	71

2.12.2	Éviction précoce des préparations à base de LV	71
2.12.3	Introduction précoce des préparations à base de LV	71
2.12.4	Rôle des laits de substitution et d'autres suppléments dans la prévention de l'APLV	72
2.12.5	Autres mesures de prévention primaire de l'APLV	72
MATÉRIEL ET MÉTHODES		
3	MATÉRIEL ET MÉTHODES	73
3.1	Type d'étude	73
3.2	Modalités de recrutement	73
3.2.1	Recrutement rétrospectif	73
3.2.2	Recrutement prospectif	73
3.3	Durée d'étude	73
3.4	Lieu de l'étude	73
3.5	Population d'étude	73
3.5.1	Critères d'inclusion : sont inclus dans l'étude :	74
3.5.2	Critères de non-inclusion	74
3.5.3	Critères d'exclusion	74
3.6	Calcul de la taille de l'échantillon	74
3.7	Déroulement de l'étude	75
3.7.1	Variables étudiées	75
3.7.2	Techniques de réalisation	77
3.7.3	Collaborateurs scientifiques	86
3.7.4	Matériel	86
3.7.5	Analyse des données	87
3.7.6	Consentement et considérations éthiques	89
RÉSULTATS		
4	RÉSULTATS	90
4.1	Patients inclus dans l'étude	90
4.2	Caractéristiques de la population d'étude	91
4.2.1	Caractéristiques démographiques	91
4.2.2	Caractéristiques générales des patients à l'inclusion	94
4.3	Diagnostic de l'APLV IgE-médiée	102
4.3.1	Médecin ayant orienté les patients	102
4.3.2	Caractéristiques cliniques de la population étudiée	103
4.3.3	Exploration allergologique	109

4.3.4	Reproductibilité des symptômes	111
4.3.5	Diagnostic positif	112
4.3.6	Âge des patients au moment du diagnostic	112
4.3.7	Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic	113
4.4	Prise en charge thérapeutique	114
4.4.1	Prise en charge de l'accident allergique inaugural	114
4.4.2	Prise en charge diététique initiale avant la diversification alimentaire	115
4.4.3	Trousse d'urgence et traitements adjutants	117
4.5	Évolution et suivi	118
4.5.1	Durée de suivi	118
4.5.2	Paramètres de suivi	118
4.5.3	Test de provocation orale ou de réintroduction du lait de vache	127
4.6	Évolution naturelle de l'APLV	133
4.6.1	Acquisition de la tolérance	133
4.6.2	Comorbidités allergiques concomitantes ou apparues au cours du suivi	137
4.7	Facteurs pronostiques de l'évolution de l'APLV IgE-médiée	142
4.7.1	Courbes de Kaplan-Meier de l'acquisition de la tolérance	142
4.7.2	Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée	146

DISCUSSION

5.	DISCUSSION	151
5.1	Méthodologie	151
5.1.1	Biais et forces de l'étude	151
5.1.2	Les modalités de recrutement	153
5.2	Évaluation des caractéristiques générales de la population d'étude	154
5.3	Appréciation des facteurs associés à l'APLV dans notre population d'étude	155
5.4	Circonstances de survenue	158
5.5	Profil clinique des patients et gravité des symptômes	160
5.6	Âges et délais diagnostiques	162
5.7	Exploration allergologique	163
5.8	Reproductibilité des symptômes (TPO et ingestions intentionnelles)	164
5.9	Modalités diagnostiques	165
5.10	Prise en charge thérapeutique médicale et diététique	165
5.10.1	Accès aux soins primaires lors de l'accident allergique inaugural	165
5.10.2	Prise en charge diététique avant la diversification	166
5.11	Suivi et évolution	168

5.11.1	Ingestions accidentelles ou intentionnelles	168
5.11.2	État nutritionnel au cours du suivi	170
5.11.3	Evolution des paramètres biologiques	171
5.11.4	Test de provocation orale ou de réintroduction du lait de vache	174
5.12	Acquisition de tolérance aux PLV	176
5.13	Comorbidités allergiques concomitantes ou apparues au cours du suivi	180
5.14	Les allergies persistantes aux PLV	185
5.15	Pronostic et facteurs prédictifs de l'évolution de l'APLV IgE-médiée	186
5.15.1	Analyse de tolérance selon les paramètres biologiques (IgE, PT)	186
5.15.2	Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée	189
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		
6.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	192
6.1	CONCLUSION	192
6.2	PERSPECTIVES	193
6.2.1	Pour la recherche scientifique	193
6.2.2	Pour la pratique clinique et la santé publique	194
BIBLIOGRAPHIE		196
LISTE DES ANNEXES		218

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Définitions de l'hypersensibilité, de l'allergie et de l'atopie (Tanno, 2016).....	8
Figure 2. Classification des réactions indésirables au lait de vache (Sathya, 2024).....	9
Figure 3. Hypothèses expliquant l'allergie versus la tolérance (Toit, 2018).....	19
Figure 4. Vue d'ensemble comparative de la réponse tolérogène versus la réponse allergique à un antigène alimentaire au niveau intestinal.....	25
Figure 5. Structure d'une immunoglobuline E	27
Figure 6. Mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité type I médiée par les IgE ..	30
Figure 7. Technique du prick-test cutané	37
Figure 8. Algorithme du diagnostic de l'APLV IgE-médiée, fondé sur l'avis des experts et les données disponibles (BSACI, 2014).....	45
Figure 9. Algorithme de la séquence des tests pour le diagnostic d'une APLV IgE-médiée selon les recommandations de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).....	46
Figure 10. Prise en charge de l'APLV IgE-médiée au cours de la première année de vie selon IMAP (International Milk Allergy in Primary Care guidelines, 2019).....	54
Figure 11. Algorithme décisionnel de la prise en charge de l'anaphylaxie chez l'enfant selon les recommandations européennes d'après Muraro et al	59
Figure 12. La marche atopique	64
Figure 13. Diagramme de flux récapitulatif de la population étudiée.....	90
Figure 14. Répartition des patients selon le sexe	91
Figure 15. Répartition des patients en fonction de l'âge à l'inclusion	91
Figure 16. Répartition des patients en fonction de l'année de recrutement	92
Figure 17. Mode de recrutement des patients inclus dans l'étude	92
Figure 18. Répartition des patients en fonction de l'origine géographique	93
Figure 19. Répartition géographique des patients provenant de la wilaya de Constantine ..	93
Figure 20. Répartition des patients selon l'âge gestationnel	94
Figure 21. Répartition des patients en fonction du mode d'accouchement	95
Figure 22. Répartition des cas selon la supplémentation en vitamine D	95
Figure 23. Répartition des patients en fonction de l'exposition à la fumée de tabac durant la grossesse et la première année de vie	96
Figure 24. Répartition des cas selon l'introduction d'un substitut de lait au cours des trois premiers jours de vie	96

Figure 25. Répartition des cas selon le nombre de biberons de substitut de lait introduits au cours des trois premiers jours de vie .	97
Figure 26. Répartition des patients en fonction du mode d'allaitement après les trois premiers jours de vie	97
Figure 27. Répartition des patients en fonction de l'âge du sevrage de l'allaitement maternel	98
Figure 28. Répartition des patients en fonction de l'âge de la diversification	98
Figure 29. Répartition des patients selon la présence de consanguinité	99
Figure 30. Répartition des patients selon la présence d'atopie familiale	99
Figure 31. Répartition des antécédents atopiques familiaux selon le lien de parenté .	100
Figure 32. Répartition des antécédents familiaux d'atopie selon le nombre de membres de la famille atteints .	101
Figure 33. Répartition des cas selon l'existence ou non d'antécédents personnels d'atopie ou de sifflement viro-induit .	102
Figure 34. Répartition des patients selon le médecin qui a assuré la prise en charge de l'accident allergique inaugural	102
Figure 35. Répartition des patients selon l'âge de début de la symptomatologie allergique.	103
Figure 36. Répartition des patients selon le sexe et l'âge de début de la symptomatologie allergique	103
Figure 37. Répartition des cas selon l'aliment impliqué dans la première réaction allergique	104
Figure 38. Répartition des patients en fonction du rang de l'exposition au lait de vache à l'origine de l'accident allergique inaugural .	104
Figure 39. Répartition des cas selon le délai d'apparition des manifestations cliniques après ingestion de lait de vache (mn)	105
Figure 40. Répartition des patients selon le type de manifestations cliniques observées.	106
Figure 41. Répartition des patients en fonction de la symptomatologie allergique par système d'organes (1 ou plusieurs)	108
Figure 42. Répartition des patients selon la gravité du tableau clinique initial	109
Figure 43. Répartition des patients en fonction du bilan allergologique demandé au moment du diagnostic	109
Figure 44. Répartition des patients selon le taux d'IgEs anti-LV entier au moment du diagnostic (KU/L)	110

Figure 45. Répartition des patients en fonction des résultats du PTLV frais au moment du diagnostic	111
Figure 46. Répartition des patients selon le type de reproductibilité des symptômes	111
Figure 47. Répartition des cas selon les modalités diagnostiques utilisées	112
Figure 48. Répartition des cas en fonction de l'âge au moment du diagnostic	112
Figure 49. Répartition des patients en fonction du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic	113
Figure 50. Répartition des patients selon la présence ou non d'un retard diagnostique ...	113
Figure 51. Répartition des patients selon la cause du retard diagnostique	114
Figure 52. Répartition des cas selon le recours aux soins primaires au moment de l'accident allergique inaugural	114
Figure 53. Répartition des cas en fonction de la prise en charge de l'accident allergique inaugural	115
Figure 54. Répartition des cas en fonction de la prise en charge diététique initiale	115
Figure 55. Répartition des cas en fonction du type de lait de substitution sans PLV utilisé dans la prise en charge initiale	116
Figure 56. Répartition des cas en fonction du type de lait de substitution utilisé en cas d'une mauvaise tolérance du lait de régime initial	117
Figure 57. Répartition des cas en fonction du contenu de la trousse d'urgence et des traitements adjuvants	117
Figure 58. Répartition des cas en fonction de la présence ou non d'ingestion de lait de vache au cours du suivi	118
Figure 59. Répartition des cas en fonction de la présence ou non d'ingestion de LV au cours du suivi selon le mode de recrutement	119
Figure 60. Répartition des cas en fonction de la survenue d'un accident allergique lors d'une ingestion accidentelle ou intentionnelle de LV et sévérité des symptômes	119
Figure 61. Sévérité des symptômes après ingestion de LV selon le mode de recrutement.	120
Figure 62. Répartition des cas en fonction de la gestion des accidents allergiques suite à une exposition au LV hors les structures de soins, selon le mode de recrutement	120
Figure 63. Répartition des patients selon l'état nutritionnel au moment du diagnostic (Z-score poids-pour-taille)	121
Figure 64. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à 6 mois du régime sans PLV (Z- score-poids-pour-taille)	121

Figure 65. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à 12 mois du régime sans PLV (Z-score-poids-pour-taille) .	122
Figure 66. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à la dernière évaluation (Z-score poids-pour-taille) .	122
Figure 67. Cinétique globale des IgEs-LV chez les patients au cours du suivi .	123
Figure 68. Cinétique globale des PTLV chez les patients au cours du suivi .	124
Figure 69. Répartition des patients selon la présence ou non de carences nutritionnelles .	125
Figure 70. Répartition des patients selon le nombre de carences nutritionnelles présentes .	125
Figure 71. Répartition des patients selon le type de carence nutritionnelle. .	126
Figure 72. Algorithme récapitulatif des TPO réalisés au cours de l'étude.	127
Figure 73. Répartition des patients en fonction des indications du dernier TPO au cours du suivi .	128
Figure 74. Répartition des patients en fonction du lieu de réalisation du TPO ou de réintroduction de LV .	129
Figure 75. Répartition des patients selon les résultats du dernier TPO d'évaluation .	130
Figure 76. Répartition des patients en fonction de la gravité des symptômes cliniques au cours du TPO .	131
Figure 77. Répartition des patients qui ont réagi au cours du dernier TPO selon la dose cumulée réactogène du LV .	131
Figure 78. Conduites et comportements alimentaires les jours suivants le TPO .	132
Figure 79. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) des IgEs-LV et du PTLV réalisés avant le TPO d'évaluation, pour prédire l'acquisition de tolérance dans notre cohorte.	133
Figure 80. Répartition des patients selon l'acquisition ou non de tolérance au LV au cours du suivi .	133
Figure 81. Répartition des patients en fonction de l'âge d'acquisition de la tolérance	134
Figure 82. Répartition des cas en fonction de la persistance de sensibilisation (IgE) après acquisition de tolérance .	135
Figure 83. Courbe de Kaplan-Meier représentant le développement de la tolérance au LV au cours du temps.	136
Figure 84. Courbe de Kaplan-Meier représentant le développement de la tolérance au lait de vache selon le sexe .	136

Figure 85. Répartition des patients selon la présence d'autres allergies associées	137
Figure 86. Répartition des patients selon le type du bilan allergologique alimentaire réalisé (hors APLV)	138
Figure 87. Répartition des patients selon les comorbidités allergiques respiratoires associées	139
Figure 88. Répartition des patients en fonction de l'exploration allergologique respiratoire demandée	140
Figure 89. Profil de sensibilisation aux pneumallergènes chez les patients présentant une allergie respiratoire	140
Figure 90. Profil des comorbidités allergiques chez les enfants présentant une APLV IgE-médiée	141
Figure 91. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et le taux initial d'IgEs-LV	142
Figure 92. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et la taille initiale du PTLV	143
Figure 93. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre le développement de la tolérance au LV et le pic d'IgEs-LV au cours du suivi	144
Figure 94. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et la taille maximale du PTLV au cours du suivi	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des réactions d'hypersensibilités selon Gell et Coombs révisée .	6
Tableau 2. Réactivités croisées dans l'allergie aux protéines de lait de vache	23
Tableau 3. Manifestations cliniques de l'APLV IgE-médiée	33
Tableau 4. Seuils diagnostiques des tests cutanés (prick-test) et des IgE spécifiques.....	40
Tableau 5. Utilisation des tests allergologiques selon la probabilité pré-test (DRACMA 2010).....	44
Tableau 6. Substituts de formules infantiles utilisés dans la prise en charge de l'APLV ...	49
Tableau 7. Différents types de lait de substitution utilisés dans la prise en charge de l'APLV en Algérie.....	53
Tableau 8. Dosage et mode d'administration des corticostéroïdes dans l'anaphylaxie.	58
Tableau 9. Indications de prescription d'adrénaline auto-injectable dans l'APLV IgE-médiée selon les recommandations européennes (2014).....	61
Tableau 10. Score de risque d'atopie chez les sujets présentant une APLV IgE-médiée	65
Tableau 11. Efficacité de l'ITO dans la prise en charge des formes persistantes de l'APLV IgE-médiée selon les études publiées	70
Tableau 12. Répartition des cas en fonction du rang de naissance.....	94
Tableau 13. Répartition des maladies allergiques chez les membres de la famille	100
Tableau 14. Répartition des cas en fonction de la présence d'atopie chez au moins deux membres de la famille.....	102
Tableau 15. Répartition des maladies allergiques selon le lien de parenté	101
Tableau 16. Répartition des patients en fonction du rang d'exposition au lait de vache à l'origine de l'accident allergique inaugural après la mise en route de l'allaitement maternel	105
Tableau 17. Description des réactions allergiques cutanées au moment de la présentation	106
Tableau 18. Description des réactions allergiques gastro-intestinales au moment de la présentation.....	107
Tableau 19. Description des réactions allergiques respiratoires au moment de la présentation.....	107
Tableau 20. Description des réactions allergiques systémiques au moment de la présentation.....	108
Tableau 21. Taux d'IgE spécifiques anti-PLV (ses protéines) (KU/L)	110

Tableau 22. Tolérance des patients aux différents laits de régime	116
Tableau 23. Âge des patients à la dernière évaluation	118
Tableau 24. Pic des IgEs anti-PLV au cours du suivi des patients (KU/L)	123
Tableau 25. Taille maximale de la papule du PTLV.....	124
Tableau 26. Carences nutritionnelles observées au moment du diagnostic.....	126
Tableau 27. Répartition des carences nutritionnelles en fonction de la durée du régime sans PLV.....	127
Tableau 28. Âge au moment de la réalisation du dernier TPO au cours du suivi.....	128
Tableau 29. Profil des IgEs-LV et des IgEs anti-caséine des patients avant le TPO.	129
Tableau 30. Profil des tests cutanés au lait de vache (PTLV) avant le TPO.....	130
Tableau 31. Valeurs seuils obtenues à partir du dernier PT et IgEs-LV de notre population d'étude pour prédire un TPO négatif.....	132
Tableau 32. Durée du régime sans PLV chez les patients tolérants	134
Tableau 33. Table de Kaplan-Meier pour l'acquisition de la tolérance au LV.	135
Tableau 34. Répartition des patients selon le type d'allergie associée.....	137
Tableau 35. Profil allergologique des patients présentant une symptomatologie clinique suspecte d'allergie alimentaire (hors APLV).....	138
Tableau 36. Âge d'apparition des comorbidités allergiques respiratoires chez les patients.	139
Tableau 37. Fréquence et âge d'installation de la dermatite atopique chez les patients. ..	141
Tableau 38. Âges d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon le taux initial d'IgEs-LV	142
Tableau 39. Âge d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon la taille initiale du PTLV.....	143
Tableau 40. Âges d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon le pic d'IgEs-LV au cours du suivi	144
Tableau 41. Âge d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon la taille maximale du PTLV au cours du suivi	145
Tableau 42. Comparaison des caractéristiques anamnestiques des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.	146
Tableau 43. Comparaison des caractéristiques cliniques des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.	147
Tableau 44. Comparaison des données d'exploration des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.	148

Tableau 45. Analyse univariée et multivariée des facteurs anamnestiques liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.	149
Tableau 46. Analyse univariée et multivariée des facteurs cliniques et nutritionnels liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.	149
Tableau 47. Analyse univariée et multivariée des facteurs immunologiques liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.	150
Tableau 48. Travaux publiés dans la littérature sur l'APLV IgE-médiée.....	154
Tableau 49. Comparaison des taux de résolution de l'APLV IgE-médiée avec les données de la littérature.	179
Tableau 50. Comorbidités allergiques associées, comparaison avec les données publiées.	184
Tableau 51. Seuils d'IgEs-LV et du PTLV pour prédire le pronostic de l'APLV IgE-médiée, revue des différentes études.....	188
Tableau 52. Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée selon les études...191	

LISTE DES ABREVIATIONS

APLV IgE-médiée	Allergie aux protéines de lait de vache médiée par les IgE
OMA	Organisation mondiale de l'allergie
DRACMA	Diagnostic et raisonnement pour l'action contre l'allergie au lait de vache
NIAID	Institut national des allergies et des maladies infectieuses
NICE	Institut national pour la santé et l'excellence clinique
ESPGHAN	Société européenne d'hépatogastro-entérologie et nutrition Pédiatrique
EAACI	Académie européenne d'allergie et d'immunologie
TPO	Test de provocation orale
IgEs-LV	Immunoglobulines spécifiques anti protéines de lait de vache
PTLV	Prick test au lait de vache
RHI	Réaction d'hypersensibilité immédiate
DBPCFC	Épreuve de provocation orale en double insu contre placebo
NHANES	Enquête nationale sur la santé et la nutrition
IL4, IL13...	Interleukines
PNB	Polynucléaires basophiles
BSA	Serum-albumine bovine
LM	Lait maternel
BLG	B-lactoglobuline
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
TSLP	Lymphopoïétine stromale thymique
FcεRI	Récepteur de haute affinité pour les IgE
LV	Lait de vache
BSACI	Société britannique d'allergologie et d'immunologie clinique
SIAIP	Société Italienne de Pneumo-Allergologie et d'Immunologie Pédiatrique
BAT	Test d'activation des basophiles
MAT	Test d'activation des mastocytes
AAP	Académie américaine de pédiatrie
EHF	Formule à base de lait de vache fortement hydrolysé

AAF	Formule à base d'acides aminés
HRF	Hydrolysats de riz
LGG	Lactobacillus rhamnosus GG
IMAP	Prise en charge internationale de l'allergie au lait en soins primaires
PAI	Plan d'action individualisé
EAI	Dispositif d'épinéphrine auto-injectable
ITO	Immunothérapie orale
SLIT	Immunothérapie sublinguale
ITEP	Immunothérapie épicutanée
AGPI-LC	Acides gras polyinsaturés à longue chaîne
ECR	Essai clinique randomisé
AA	Allergie alimentaire
AB	Asthme bronchique
RCA	Rhino-conjonctivite allergique



Nom et Prénom : Amal BOUBIDI

Titre : Aspects évolutifs et prise en charge de l'allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache chez l'enfant

Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Pédiatrie

Résumé

Introduction : L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est l'allergie alimentaire la plus fréquente au cours des premières années de vie. La forme IgE-médiée est devenue un problème de santé publique dont la fréquence ne cesse d'augmenter. Son incidence est de 0.59% et représente 60% des APLV. Cette forme est l'une des causes les plus fréquentes d'anaphylaxie associée à un risque vital accru et à un pronostic moins favorable. L'acquisition de tolérance survient généralement au cours des trois premières années de vie. Cependant, cette allergie peut persister après 3 ans.

L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache et rechercher d'autres pathologies allergiques associées ainsi que les facteurs prédictifs de persistance.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive monocentrique à partir d'un recrutement ambispectif (rétrospective entre Juin 2019 et Mai 2022 et prospective entre Juin 2022 et Juin 2024), portant sur 150 cas d'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée pris en charge et suivis à la consultation de pneumo-allergologie pédiatrique du service de pédiatrie B du CHU de Constantine.

Résultats : Au total, 150 patients atteints d'allergie au lait de vache IgE-médiée ont été inclus ; L'âge moyen de la première réaction était de 3,97 +/- 2,61 mois. Avec une prédominance masculine (56 %). 52,7 % des patients présentaient des antécédents familiaux d'atopie. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient cutanées (75,3 %), digestives (60,0 %) et respiratoires (48,0 %). 45,3 % des cas ont présenté une anaphylaxie lors de la première manifestation. Le taux médian d'IgEs-LV au moment du diagnostic était de 3,23 (IQR : 0,77 - 14,17), et la taille médiane du PTLV était de 8 mm (IQR : 5 - 12). L'âge médian au moment du diagnostic était de 6,00 mois (IQR : 3 - 8). La poursuite de l'allaitement maternel seul ou en association avec un substitut de lait sans PLV était trouvée chez 74,7 % des cas. 68,7 % ont présenté au moins une ingestion accidentelle ou intentionnelle pendant le régime sans PLV, dont 25,2 % des cas ont présenté un accident allergique sévère. Le taux médian du Pic d'IgEs-LV au cours du suivi était de 11,4 KU/L (IQR : 2,4 à 48,43) et la taille médiane maximale du PTLV était de 10 (IQR : 7 à 15), ce qui influençait significativement le moment de l'acquisition de tolérance. Les IgE spécifiques anti-PLV et le PTLV présentaient une cinétique décroissante chez 38,6 % et 50,9 % des cas respectivement. La durée moyenne du suivi était de 17,45 +/- 14,23 mois. 62,7 % des patients ont acquis une tolérance naturelle au cours du suivi, à un âge médian de 25,8 +/- 12,5 mois, alors que 37,3 % restaient non tolérants dont 83,9 % avaient 3 ans et plus. Le taux d'acquisition de la tolérance a été estimé à 8 % la première année, 36 % la deuxième année et 54 % la troisième année. Des affections allergiques associées ont été retrouvées chez 44 % des patients. L'âge médian du sevrage de l'allaitement maternel, le biberon sensibilisateur, les vomissements et la dyspnée sifflante, ainsi que la rhino-conjonctivite allergique, les ingestions accidentelles au cours du régime et la taille maximale de la papule du PT au cours du suivi étaient des facteurs prédictifs indépendants de persistance de l'APLV dans notre étude.

Conclusion : Notre étude met en évidence l'hétérogénéité des profils cliniques, biologiques et évolutifs de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée, rejoignant les données de la littérature. Les taux de tolérance et les délais d'acquisition observés, avec un âge moyen autour de 26 mois, s'inscrivent globalement dans les tendances publiées, tout en montrant certaines particularités propres à notre cohorte. Les facteurs associés à la persistance reflètent également cette variabilité décrite à l'échelle internationale. Enfin, notre travail souligne l'importance d'un suivi individualisé et multidisciplinaire pour optimiser l'évolution et la tolérance chez ces enfants.

Mots clés : Allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée, Anaphylaxie, IgE spécifiques anti-LV, Prick test au lait de vache, Test de provocation orale, Acquisition de tolérance, Persistance, Marche atopique .

Directeur de thèse : Belkacem BIOUD - Université de Sétif

Année universitaire : 2025-2026



Name and Surname : BOUBIDI Amal
Title : Evolutionary Aspects and Management of IgE-Mediated
Cow's Milk Protein Allergy in Children
Thesis submitted for the degree of Doctor of Medical Sciences in Pediatrics

Abstract

Introduction: Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy during early childhood. The IgE-mediated phenotype has become a significant public health concern, with a steadily increasing prevalence. Its incidence is estimated at 0.59% and accounts for approximately 60% of all CMA cases. This form represents one of the most frequent causes of anaphylaxis, associated with an increased risk of life-threatening reactions and a less favorable prognosis. Tolerance is generally acquired within the first three years of life ; however, in some children, the allergy may persist beyond the age of three.

The aim of this study was to describe the epidemiological, clinical, therapeutic, and outcome characteristics of IgE-mediated cow's milk protein allergy, to identify associated allergic comorbidities, and to explore predictors of persistence.

Patients and Methods: This was a single-center descriptive study based on an ambispective recruitment design (retrospective from June 2019 to May 2022 and prospective from June, 2022 to Jun 2024). It included 150 cases of IgE-mediated cow's milk protein allergy managed and followed in the pediatric pulmonology and allergology outpatient clinic of the Pediatric Department B at the University Hospital of Constantine.

Results: A total of 150 patients with IgE-mediated cow's milk allergy were included. The mean age at first reaction was 3,97 +/- 2,61 months, with a male predominance (56 %). A family history of atopy was present in 52,7 % of patients. The most frequent clinical manifestations were cutaneous (75,3 %), gastrointestinal (60,0 %), and respiratory (48,0 %). Anaphylaxis was reported during the first manifestation in 45,3 % of cases. The median serum level of cow's milk-specific IgE (IgE-CM) at diagnosis was 3,23 (IQR : 0,77 - 14,17) kU/L, and the median wheal size on the skin prick test with cow's milk (SPT-CM) was 8 mm (IQR : 5 - 12). The median age at diagnosis was 6,00 months (IQR : 3 - 8). Exclusive or partial breastfeeding combined with a cow's milk protein-free substitute was observed in 74,7 % of cases. During the cow's milk-free diet .68,7 % of patients experienced at least one accidental or intentional ingestion, and 25,2 % of these episodes were severe allergic reactions. The median peak IgE-CM during follow-up was 11,4 KU/L (IQR : 2,4 à 48,43), and the maximum median SPT-CM wheal size was 10 mm (IQR : 7 à 15), both of which significantly influenced the timing of tolerance acquisition. Specific IgE to cow's milk proteins and SPT-CM showed a significantly decreasing trend in 38,6 % and 50,9 % of cases, respectively. The mean duration of follow-up was 17,45 +/- 14,23 months. During follow-up, 62,7 % of patients achieved natural tolerance at a median age of 25,8 +/- 12,5 months, while 37,3 % remained non-tolerant, 83,9 % of whom were aged three years or older. The rate of tolerance acquisition was estimated at 8% during the first year, 36% during the second year, and 54% during the third year. Associated allergic diseases were identified in 44 % of patients. Independent predictors of CMA persistence in our study included : median age at breastfeeding cessation, early introduction of a sensitizing formula, vomiting, wheezing, allergic rhino conjunctivitis, accidental ingestion during the elimination diet, and maximum SPT-CM wheal size during follow-up.

Conclusion : Our study highlights the heterogeneity of clinical, biological, and evolutionary profiles of cow's milk protein allergy, in line with data reported in the literature. The rates of tolerance and the timing of its acquisition, with a mean age of approximately 26 months, generally align with published trends, while also revealing certain features specific to our cohort. Factors associated with persistence further reflect the variability described at the international level. Finally, our findings emphasize the importance of individualized and multidisciplinary follow-up to optimize outcomes and tolerance in these children.

Keywords : IgE-mediated cow's milk protein allergy, Anaphylaxis, Cow's milk-specific IgE, Cow's milk skin prick test, Oral food challenge, Tolerance acquisition, Persistence, Atopic march.

Thesis Supervisor : Belkacem BIOUD - University of Sétif

Academic Year : 2025-2026



Nom et Prénom : Amal BOUBIDI

Titre : Aspects évolutifs et prise en charge de l'allergie IgE-médiée

Aux protéines de lait de vache chez l'enfant

Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Pédiatrie

ملخص

المقدمة

تُعد حساسية حليب البقر واحدة من أكثر أنواع الحساسية الغذائية شيوعًا في مرحلة الطفولة المبكرة، ويُعد النوع المرتبط بالأجسام المضادة للغلوبولين المناعي هـ من بين أهم المشكلات الصحية العامة نظرًا لارتفاع معدل انتشاره، والذي يُقدَّر بنحو 0.59%، ويمثل ما يقارب 60% من حالات حساسية حليب الأبقار المُبلَّغ عنها. كما تُعد أحد أبرز أسباب حدوث الحساسية المفرطة التي قد تهدد حياة الطفل. وعلى الرغم من أن التحمل المناعي يُكتسب غالبًا خلال السنوات الثلاث الأولى من العمر، إلا أن نسبة من الأطفال قد تستمر لديهم الحساسية لما بعد سن الثالثة. تهدف دراستنا إلى وصف الخصائص الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية للأطفال المصابين بحساسية بروتينات حليب الأبقار المرتبطة بالأجسام المضاد للغلوبولين المناعي هـ، مع تحديد أمراض حساسية أخرى مصاحبة، واستكشاف العوامل المتنبئة باستمرار الحساسية لدى هذه الفئة من الأطفال.

المرضى والطرق

كانت هذه دراسة وصفية أُجريت في مركز واحد، واعتمدت في منهجيتها على تجنيد المرضى بطريقتين: تجنيد بأثر رجعي خلال الفترة الممتدة من يونيو 2019 إلى مايو 2022، وتجنيد مستقبلي (احتمالي) من يونيو 2022 إلى يونيو 2024. وقد شملت الدراسة 150 حالة من حالات حساسية بروتينات حليب الأبقار السريعة المرتبطة بالأجسام المضادة من نوع الغلوبولين المناعي هـ، تمت إدارتها ومتابعتها في عيادة أمراض الرئة والحساسية للأطفال الخارجية في قسم الأطفال بـ بالمستشفى الجامعي بقسنطينة.

النتائج

شملت الدراسة 150 مريضًا مصابًا بحساسية بروتينات حليب الأبقار المرتبطة بالأجسام المضادة للغلوبولين المناعي هـ. بلغ متوسط العمر عند حدوث أول تفاعل 3,97 +/- 2,61 شهر، مع غلبة واضحة للذكور (56%). وُجدت الحساسية في التاريخ العائلي لدى 52,7% من المرضى. وكانت أكثر الأعراض السريرية شيوعًا هي الأعراض الجلدية (75,3%)، تليها أعراض الجهاز الهضمي (60,0%)، ثم أعراض الجهاز التنفسي (48,0%). كما وُثقت حالات حساسية حادة عند ظهور الأعراض لأول مرة لدى 45,3% من المرضى بلغ المستوى الوسيط للأجسام المضادة هـ الخاصة بحليب الأبقار عند التشخيص 3,23 ك و/ل، في حين بلغ الوسيط لأقصى حجم انتفاخ في اختبار وخز الجلد باستخدام مستخلص حليب الأبقار 8 مم. أما متوسط العمر عند التشخيص فكان 6 شهور. وقد لوحظت الرضاعة الطبيعية الحصرية أو المشتركة مع بديل الحليب الخالي من بروتينات حليب الأبقار لدى 74,7% من الحالات. وخلال فترة اتباع النظام الغذائي الخالي من حليب الأبقار، تعرض 68,7% من المرضى لتناول عرضي أو مقصود لمحتويات حليب الأبقار مرة واحدة على الأقل، وأظهر 25,2% منهم أعراض حساسية شديدة.

بلغ المستوى الوسيط الأعلى للأجسام المضادة هـ الخاصة بحليب الأبقار خلال المتابعة 11,4 ك و/ل، بينما وصل أقصى حجم وسيط للانتفاخ في اختبار وخز الجلد 10 مم، وقد أُنزَّ كلاً المؤشرين بشكل واضح في توقيت اكتساب التحمل. وأظهرت الأجسام المضادة هـ الخاصة ببروتينات حليب الأبقار وحجم الانتفاخ في اختبار وخز الجلد نزعة تنازلية خلال المتابعة لدى 38,6% و 50,9% من المرضى على التوالي. بلغ متوسط مدة المتابعة 17,45 +/- 14,23 شهر. وخلال هذه الفترة، اكتسب 62,7% من المرضى التحمل الطبيعي بمتوسط عمر بلغ 25,8 +/- 12,5 شهر، بينما استمرت الحساسية لدى 37,3% من المرضى، منهم 83,9% بعمر ثلاث سنوات أو أكثر. وقد فُزَّ معدل اكتساب التحمل بـ 8% خلال السنة الأولى، و 36% خلال السنة الثانية، و 54% خلال السنة الثالثة. أظهرت نتائج الدراسة أن أمراض الحساسية المصاحبة لحساسية حليب البقر تم تسجيلها لدى 44% من المرضى. وكشفت التحليلات متعددة المتغيرات عن عدد من العوامل المستقلة التي تنبئ باستمرار حساسية بروتينات حليب الأبقار، شملت متوسط العمر عند توقف الرضاعة الطبيعية، والإدخال المبكر لصيغ غذائية معروفة بقدرتها على إثارة التفاعل التحسسي. كما ارتبطت بعض الأعراض السريرية—مثل القيء والصفير التنفسي وأمراض حساسية الأنف والملتحمه—بارتفاع احتمالية بقاء الحساسية. إضافةً إلى ذلك، مثل تناول العرضي لحليب البقر خلال فترة اتباع النظام الغذائي للإقصاء عاملاً مؤثراً في استمرار الاضطراب، في حين أظهر قياس أقصى حجم للانتفاخ في اختبار وخز الجلد باستخدام مستخلص حليب البقر خلال المتابعة قيمة تنبؤية مهمة تدعم استمرار الحساسية.

الخاتمة

أظهرت دراستنا التباين في الملفات السريرية والبيولوجية والتطورية لحساسية بروتينات حليب الأبقار المرتبطة بالأجسام المضادة للغلوبولين المناعي هـ، وذلك بما يتماشى مع ما أورده المنشورات العلمية السابقة. وقد أظهرت معدلات التحمل وتوقيت اكتسابه — بمتوسط عمر يقارب 26 شهرًا — توافقاً عاماً مع البيانات المنشورة، مع الكشف في الوقت ذاته عن بعض الخصائص المميزة لعينة دراستنا. كما تعكس العوامل المرتبطة باستمرار الحساسية مستوى التباين الموصوف دوليًا. وتؤكد نتائجنا في النهاية على أهمية المتابعة الفردية والمتعددة التخصصات لضمان تحسين النتائج وتعزيز فرص اكتساب التحمل لدى هؤلاء الأطفال.

الكلمات المفتاحية: الحساسية اتجاه بروتينات حليب البقر بواسطة الأجسام المضادة من نوع الغلوبولين المناعي هـ، الحساسية المفرطة، الأجسام المضادة من نوع الغلوبولين المناعي هـ النوعية المضادة لحليب البقر، اختبار الوخز بمستخلص حليب البقر، اختبار التحفيز الفموي، اكتساب التحمل، الاستمرارية، مسار الحساسية (الاتوبي).

Directeur de thèse : Belkacem BIOUD - Université de Sétif

السنة الجامعية: 2025-2026

**INTRODUCTION
ET
PROBLÉMATIQUE**

1. INTRODUCTION / PROBLÉMATIQUE

1.1 Introduction

Au cours de ces deux dernières décennies, l'allergie alimentaire est devenue un important problème de santé publique surtout dans les sociétés industrialisées. Avec un accroissement inquiétant chez l'enfant (1). C'est l'une des causes les plus fréquentes d'anaphylaxie (2).

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est l'allergie alimentaire la plus fréquente au cours des premières années de vie. Elle représente 12,6 % des allergies alimentaires de l'enfant. Avec une prévalence estimée entre 0,5 et 3 % à l'âge de 1 an selon les critères diagnostiques utilisés, elle diminue avec l'âge et peut être associée à d'autres allergies alimentaires (3,4). L'incidence globale de l'APLV confirmée par un test de provocation est inférieure à 1 %, avec des variations entre les pays (5).

On distingue différents types d'APLV en fonction du mécanisme immunologique impliqué qui peut être IgE-médié, non IgE-médié (médiation cellulaire) ou mixte (IgE et non IgE-médiée).

L'APLV IgE-médiée est devenu un problème de santé publique dont la fréquence ne cesse d'augmenter. Son incidence était de 0.59 % et représente 60 % des APLV (toutes formes confondues) (5).

Les années 2010 et 2011 ont vu la publication de trois directives internationales sur l'allergie alimentaire notamment l'APLV :

Les directives de l'Organisation mondiale de l'allergie (OMA) sur le diagnostic et le raisonnement pour l'action contre l'allergie au lait de vache (DRACMA) ont été le premier document , publié en avril 2010 (6). Cette société savante s'est intéressée à l'allergie au lait de vache chez les nourrissons, les enfants et les adultes et s'est penchée sur les données épidémiologiques, les mécanismes physiopathologiques, la symptomatologie clinique, le diagnostic et le traitement des allergies alimentaires à expression immédiate ou retardée.

En 2022, une mise à jour du document déjà publié en 2010 concernant l'immunothérapie orale qui est une stratégie thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des APLV IgE-médiées persistantes (7).

En 2024, de nouvelles recommandations ont été publiées, fondées sur des preuves scientifiques, concernant l'utilisation de formules lactées spécialisées, avec ou sans

probiotiques, chez les personnes atteintes d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) (8).

L'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) aux États-Unis a publié, en décembre 2010, des recommandations sur l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) sous toutes ses formes, chez l'enfant comme chez l'adulte (9).

L'institut national pour la santé et l'excellence clinique (NICE) du Royaume-Uni, a publié en février 2011 des recommandations sur la prise en charge de l'allergie alimentaire chez les enfants et les jeunes moins de 19 ans (10).

La Société Européenne d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a publié en 2012 ses premières directives sur l'APLV (11). Actualisées en 2024 en se basant sur le diagnostic, le traitement et la prévention de l'APLV, avec un accent particulier sur les manifestations gastro-intestinales (12).

Le groupe de travail de l'Académie Européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) a élaboré un guide sur l'Immunothérapie orale pour l'allergie alimentaire IgE-médiée publié en 2014 (13). En 2023, ce groupe a encore fourni des recommandations pour le diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées (14).

Le diagnostic de l'allergie au lait de vache IgE-médiée (APLV) est parfois problématique, il repose souvent sur l'histoire clinique et sur les taux d'IgE spécifiques et/ou la taille de la papule du prick (PTLV), qui ont une faible précision diagnostique et ne suffisent pas à établir un diagnostic strict. Le test de provocation orale (TPO) est la méthode de référence pour le diagnostic des allergies au lait de vache IgE-médiées mais il reste coûteux, chronophage et dangereux avec un grand risque d'anaphylaxie (15). Pour cela divers chercheurs ont tenté d'établir des seuils pour les IgE spécifiques et les PT pour le lait de vache et ses composants (caséine, α -lactalbumine et β -lactoglobuline) qui pourraient prédire si un patient réagirait à un TPO ou non mais leur utilisation est encore débattue (16).

Le pronostic des APLV IgE-médiées est moins bon que celui des APLV non IgE-médiées. L'acquisition de tolérance est estimée à 100 % pour les APLV non IgE-médiées avant 05 ans (17), alors qu'elle est de 85 à 90 % à 3 ans pour les APLV IgE-médiées (18,19). Cependant, cette allergie peut persister après l'âge de 3 ans.

Jusqu'à ces dernières années la seule prise en charge des patients souffrant d'allergie au lait de vache IgE-médiée persistante a été le maintien de l'éviction des protéines de lait de vache.

Une éviction prolongée peut être nocive, elle comporte des risques nutritionnels et ne met pas à l'abri des réactions anaphylactiques sévères par ingestion accidentelle ou volontaire. Les patients ont une altération de leur qualité de vie avec des troubles psychologiques liés aux frustrations alimentaires, ces difficultés sont particulièrement importantes chez le grand enfant, ce qui justifie le recours à l'immunothérapie spécifique qui permet parfois une désensibilisation, voire l'acquisition d'une tolérance, et dont la littérature a montré l'efficacité (20–22).

L'APLV est la première allergie à apparaître chez l'enfant et s'avère être un des premiers pas de la marche atopique. La prévalence d'autres allergies (Asthme, rhino-conjonctivite, dermatite atopique) est plus élevée chez les patients ayant présenté une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée dans la petite enfance (23).

1.2 Problématique

Depuis 2018, une consultation de pneumo-allergologie pédiatrique a été créée au service de pédiatrie B du CHU de Constantine qui accueille une centaine d'enfants allergiques venant par le biais des urgences pédiatriques de notre service ou orientés par des médecins de ville ou des autres structures de santé. Au début, cette consultation recevait beaucoup d'enfants asthmatiques mais avec le temps on a constaté que les enfants orientés pour la prise en charge des allergies alimentaires deviennent de plus en plus nombreux. L'allergie aux protéines de lait de vache est l'allergie la plus fréquente de ces allergies, la forme IgE-médiée a pris une large place dans notre consultation.

Le diagnostic était le plus souvent basé sur une suspicion clinique alors que les explorations sont peu indiquées. L'évolution et le suivi de l'APLV IgE-médiée restent méconnus et négligés par les praticiens qui adoptent alors une attitude plus passive dans la gestion de cette forme. Ils avaient un rôle diagnostique, assuraient le suivi des patients et évaluaient leur état de tolérance par des tests de réintroduction et ne proposaient pas une démarche pour faciliter l'acquisition de la tolérance (immunothérapie orale). Cette dernière nécessite des centres spécialisés avec une équipe médicale et paramédicale qualifiée.

Le test de provocation orale au lait de vache, ainsi que les protocoles de réintroduction, bien qu'ils fassent l'objet d'un consensus et aient été décrits dans de nombreuses publications et d'articles scientifiques dans le monde, restent peu pratiqués soit par crainte de réactions allergiques graves voire mortelles, soit, à l'inverse, en étant banalisés et réalisés sans les conditions de sécurité (lieu, quantité d'aliment, délai, mesures d'urgences).

Bien que la prise en charge des APLV IgE-médiées est basée sur les recommandations consensuelles, tant en Algérie qu'à l'international, il existe une variation considérable des pratiques et aucun cheminement de traitement convenu. Poser un diagnostic précis suivi d'un traitement approprié est crucial pour éviter les surdiagnostics et les sous-diagnostics. Cela représente un véritable défi en raison de l'absence de symptômes spécifiques et de tests diagnostiques précis.

Étant donné que la gestion et la prise en charge de l'APLV IgE-médiée est largement influencée par les contextes sociaux, les habitudes alimentaires et les ressources disponibles ainsi que les conditions de pratique médicale très variables d'un pays à un autre et d'une structure sanitaire à une autre. Les sociétés savantes telles que la DRACMA, ESPGHAN, EAACI, encouragent l'élaboration de directives régionales spécifiques qui répondraient aux besoins des enfants de toutes les classes sociales dans les pays pour lesquels elles sont destinées (24,25).

En Algérie ; les données épidémiologiques de l'APLV-IgE médiée sont pauvres, en dehors de quelques publications qui abordent cette pathologie dans sa globalité, en s'intéressant au volet épidémiologique (incidence, prévalence). On ne dispose pas à notre connaissance de données précises concernant la prise en charge et l'évolution de l'APLV dans sa forme IgE-médiée.

Dans ce contexte, une étude portant sur le sujet vise à situer l'état de cette pathologie au niveau de notre consultation de pneumo-allergologie pédiatrique ; cette étude aura certainement un impact positif sur la prise en charge des enfants atteints d'une APLV IgE-médiée à Constantine et en Algérie.

1.3 Objectifs de l'étude

1.3.1 Objectif principal

Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache.

1.3.2 Objectifs secondaires

- Décrire le devenir des enfants présentant une APLV IgE-médiée en s'intéressant au développement d'autres maladies allergiques associées.
- Identifier les facteurs prédictifs de persistance de l'allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache.

REVUE
DE LA
LITTÉRATURE

2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Concepts fondamentaux en allergologie

2.1.1 L'hypersensibilité

L'hypersensibilité correspond à une réponse immunitaire indésirable ou délétère provoquée par l'exposition à un stimuli précis chez un hôte ayant déjà été pré-sensibilisé (26). Elle peut être allergique ou non allergique (Fig.1). La classification de Gell et Coombs distingue quatre types de réactions d'hypersensibilité (27) (Tableau .1).

2.1.1.1 Les réactions d'hypersensibilité immédiates (RHI)

Elles sont médiées par des anticorps, notamment les IgE, IgM et IgG.

a. Réactions d'hypersensibilité de type I ou réactions anaphylactiques

Sont des réactions d'hypersensibilité de type I dépendante des IgE. Elles peuvent se manifester sous diverses formes cliniques, notamment l'asthme bronchique, la rhinite allergique, la dermatite allergique, l'allergie alimentaire et la conjonctivite allergique. Ainsi que l'allergie médicamenteuse et l'allergie aux venins d'insectes.

b. Réactions d'hypersensibilité de type II

Hypersensibilité cytotoxique dépendant des anticorps, notamment les IgM et les IgG.

c. Réactions d'hypersensibilité de type III

Maladie des complexes immuns dépendant des anticorps IgM et IgG.

2.1.1.2 Les réactions d'hypersensibilité retardée de type IV

Hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T.

Tableau 1 Classification des réactions d'hypersensibilités selon Gell et Coombs révisée (28).

Classification	Mécanisme	Présentation clinique
Type I	Les mastocytes, dépendante ou non des IgE	Anaphylaxie Urticaire, angio-œdème Asthme, rhinite allergique
Type II a	Réactions cytotoxiques médiées par des (IgG ou IgM), souvent avec activation du complément	Cytopénies auto-immunes
Type II b	Réactions de stimulation cellulaire médiées par des anticorps	Maladie de Basedow Urticaire chronique idiopathique
Type III	Réactions immunes médiées par des complexes immuns	Maladie sérique Vascularite
Type IV a	Réactions médiées par les lymphocytes Th1, avec activation des macrophages	Diabète de type 1 Dermatite de contact
Type IV b	Réactions médiées par les lymphocytes Th2 et les éosinophiles	Asthme persistant Rhinite allergique
Type IV c	Réactions cytotoxiques médiées par les lymphocytes T.	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique
Type IV d	Inflammation neutrophilique médiée par les lymphocytes T	Pustulose exanthématique aiguë généralisée Maladie de Behçet

2.1.2 L'allergie

L'allergie est un terme général qui désigne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par des mécanismes immunologiques prouvés ou fortement suspectés. Elle peut être IgE- médiée ou non IgE-médiée. Les allergies dépendantes des IgE sont les plus classiques et les plus fréquentes. Les déclencheurs sont des substances auxquelles le sujet a déjà été exposé et sensibilisé (29).

2.1.3 L'allergène

Les allergènes sont des antigènes qui constituent la cible des réponses immunitaires IgE chez l'être humain. La relation entre l'exposition à ces allergènes et l'apparition des symptômes allergiques est souvent, voire généralement, évidente. Pour les réactions IgE-dépendantes, ce sont préférentiellement des glycoprotéines voire des hydrates de carbone seuls, plus rarement une molécule de faible poids moléculaire, comme les isocyanates ou les anhydrides (30,31).

2.1.4 L'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique grave et potentiellement mortelle, souvent d'origine allergique (29). C'est un syndrome clinique caractérisé par une apparition brutale (de quelques minutes à quelques heures) et une progression rapide des symptômes suite à la libération systémique de médiateurs provenant des mastocytes et des basophiles. L'atteinte est souvent multiviscérale (≥ 2), généralement accompagnée par des manifestations cutanées et/ou muqueuses. L'anaphylaxie sévère se caractérise par une atteinte vitale potentielle de la respiration et/ou de la circulation sanguine, alors que le choc anaphylactique associe une réaction anaphylactique et un état de choc (2,32,33).

2.1.5 L'atopie

L'atopie correspond à une prédisposition individuelle et/ou familiale à produire des anticorps IgE vis-à-vis d'un allergène souvent d'origine protidique suite à une exposition courante. Elle apparaît généralement dans l'enfance ou l'adolescence. L'atopie ne constitue pas une maladie en soi, mais représente plutôt un terrain ou une prédisposition génétique à développer diverses manifestations allergiques (29,31).

2.1.6 La marche atopique

La marche atopique est un concept bien établi qui décrit l'évolution naturelle des maladies allergiques chez un individu, en particulier durant l'enfance. Elle fait référence au développement séquentiel de différentes affections allergiques selon un schéma prévisible chez un même patient (34). La marche atopique débute classiquement dans la petite enfance par une dermatite atopique ou une allergie aux protéines du lait de vache (APLV), puis évolue avec l'âge vers l'apparition progressive d'autres allergies alimentaires et respiratoires.

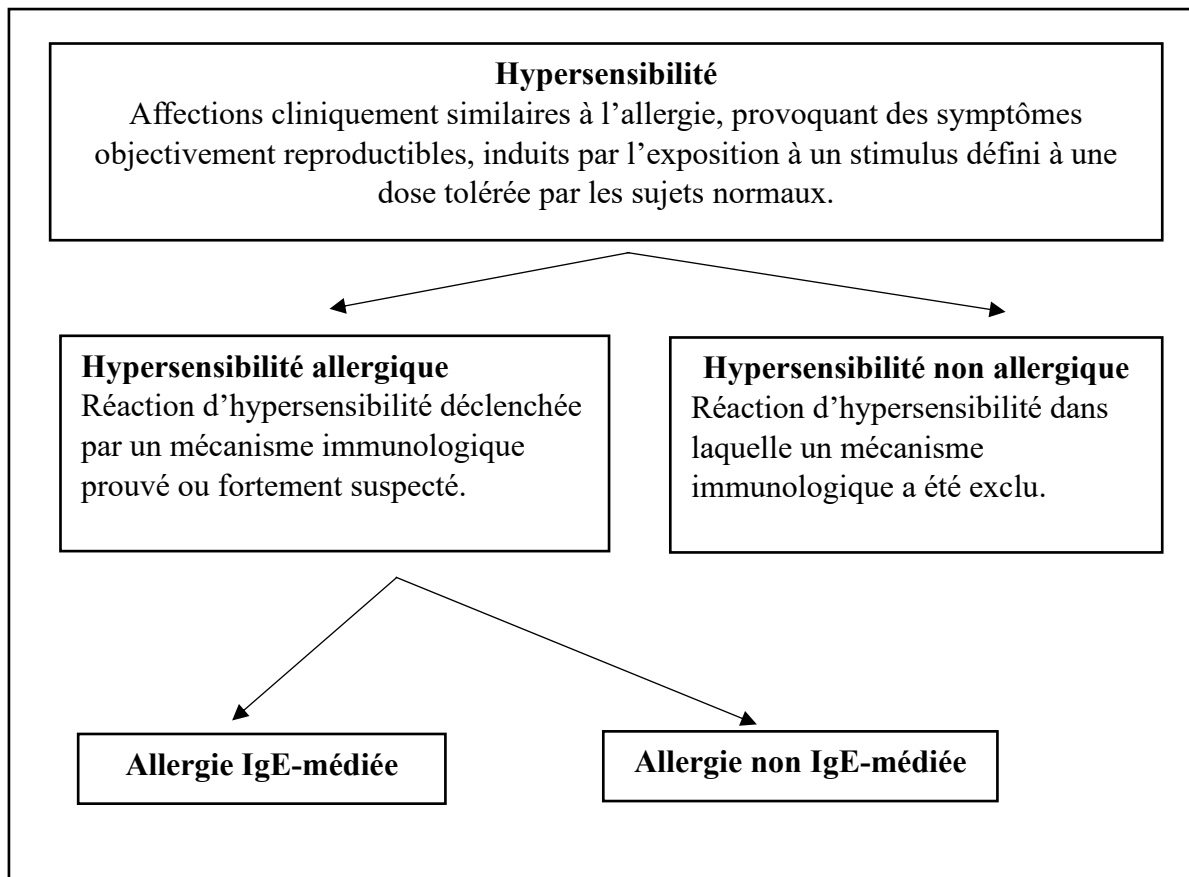


Figure 1. Définitions de l'hypersensibilité, de l'allergie et de l'atopie (Tanno, 2016).

2.1.7 Les allergies alimentaires (AA)

L'allergie alimentaire correspond à une réaction adverse et reproductible se produisant suite à l'ingestion de protéines alimentaires par un mécanisme immuno-allergique (IgE ou non IgE-médié) (35). La fréquence relative des aliments incriminés reflète les habitudes alimentaires et culturelles de chaque pays. En Algérie, ce sont essentiellement le lait de vache, l'œuf de poule, les légumineuses, et le poisson (36). L'enfant peut présenter une ou deux allergies alimentaires, les allergies multiples sont rares.

2.1.8 Allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

Elle désigne des réactions indésirables reproductibles à médiation immunitaires lors d'une ou plusieurs expositions aux PLV. L'APLV peut être immédiate (induite par les IgE), tardive (induite par les cellules) ou mixte (induite par les IgE et non induite par les IgE ou les cellules) (37,38) (Fig.2).

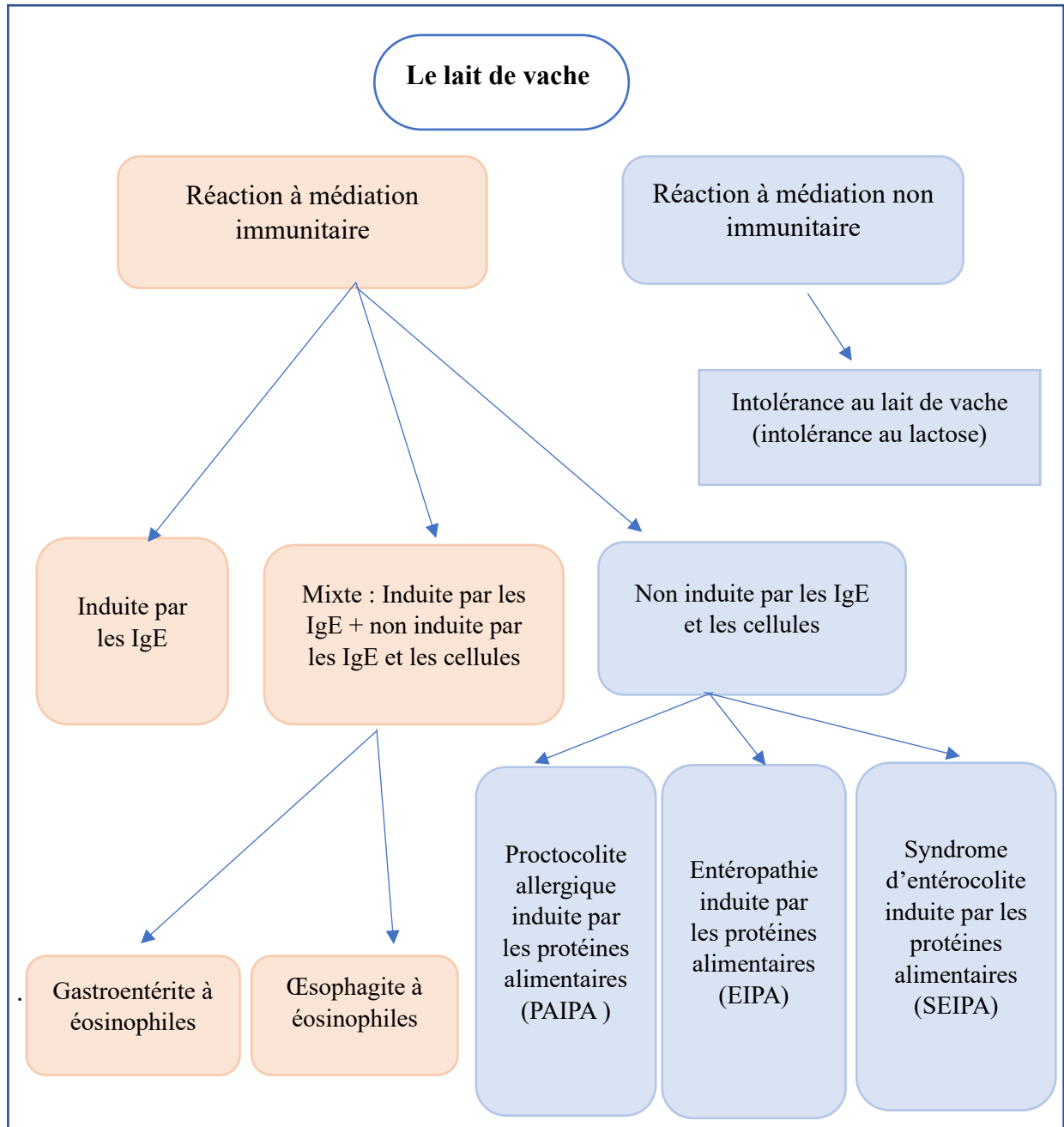


Figure 2. Classification des réactions indésirables au lait de vache (Sathya, 2024)

2.1.9. Allergie aux protéines du lait de vache IgE-dépendante

L'APLV IgE-médiée est une allergie dont les symptômes apparaissent quelques minutes à quelques heures après une seconde exposition aux PLV. L'allergie IgE-dépendante peut toucher différents organes (peau, cavité orale, intestin, poumon) et induire des symptômes plus ou moins sévères, depuis un syndrome oropharyngé jusqu'à l'anaphylaxie grave (35).

2.2 Historique de l'allergie au lait de vache IgE-médiée

La consommation par les humains de lait provenant d'autres mammifères est une pratique très ancienne apparue après le développement de l'agriculture et de l'élevage dès 9000 à 7000 avant J.-C (39). Richard Evershed , biogéochimiste à l'université de Bristol, précise que son équipe a même mis en évidence des traces de lait sur des poteries anciennes (40).

Hippocrate (avant 370 av. J.-C.), aurait été le premier à rapporter des réactions indésirables après la consommation de lait de vache, décrivant des symptômes cutanés et gastro-intestinaux. Cinq siècles plus tard, Galien décrit un cas d'allergie au lait (41). Titus Lucretius Cato (98–55 av. J.- C.) est à l'origine de la célèbre expression « Ce qui est nourriture pour les uns peut être un poison violent pour d'autres » (42).

En 1902 l'Anaphylaxie a été décrite pour la première fois par Charles Richet et Paul Portier, cette découverte leur a permis d'avoir le prix Nobel 1913 (43). En 1908, Victor Hutinel a parlé de l'anaphylaxie alimentaire pour décrire l'allergie aux aliments (44).

En 1905 Schlossman et Finkelstein en Allemagne décrivaient des chocs anaphylactiques après ingestion de lait de vache et rapportaient la réussite du premier cas de désensibilisation au lait de vache chez l'enfant (44,45).

En Scandinavie, Wernstedt (1910) fut le premier à rapporter un cas d'« idiosyncrasie » au lait de vache en Suède (18), et il proposa le terme d'« allergie au lait de vache». En 1916, le pédiatre américain Talbot a décrit un lien entre l'idiosyncrasie au lait de vache et des réactions anaphylactiques survenant après ingestion de cet aliment dans deux cas pédiatriques (46).

En 1923, le terme « atopie » ainsi que le concept des maladies atopiques ont été proposés par les médecins Arthur F. Coca et Robert A. Cooke (45).

En 1938, une réaction allergique liée à l'inhalation de protéines du lait de vache a été rapportée chez un ouvrier d'une laiterie danoise (41).

Le terme « hypersensibilité » a été introduit en 1951 par Phillip Gell et Isabel Hinde, à propos de la réaction à la tuberculine. En 1963, Philip Gell et Robin Coombs établirent une classification de l'hypersensibilité immunologique (26).

En 1965, Denis Raymond Stanworth chercheur anglais, donne des informations précieuses sur les réagines. Au cours de ces mêmes années, le couple Teruko et Kimishige Ishizaka, aux

USA, avaient démontré que les réagines appartenaient à une classe inconnue d'immunoglobuline « globuline gamma E ». En 1968, le Centre de référence international pour les Immunoglobulines de l'OMS a annoncé la présence d'un cinquième isotype d'immunoglobulines, les IgE (45,47,48).

Au milieu des années 1970, Charles May et ses collègues à l'Université du Colorado à Denver ont décrit l'utilisation de l'épreuve de provocation orale en double insu contre placebo (DBPCFC) et est aujourd'hui reconnue comme le "gold standard" pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. La méthode du prick-by-prick avec des aliments natifs a été de plus en plus utilisée. Dans les années 1990, une avancée supplémentaire dans les explorations allergologiques a permis de doser les IgE spécifiques dirigées contre les allergènes individuels. Au cours des années 2000, le test d'activation des basophiles (BAT) a été développé. Plusieurs approches diagnostiques sont en cours d'évaluation, telles que l'analyse des épitopes allergéniques ainsi que le test d'activation des mastocytes, dans le but de mieux identifier les patients allergiques et d'améliorer la précision du diagnostic (44).

Au cours des dernières décennies, les connaissances en allergologie ont connu une progression majeure. L'allergie aux protéines de lait de vache s'est imposée comme la forme la plus fréquente des allergies alimentaires chez le nourrisson et le jeune enfant, probablement en lien avec la diminution de l'allaitement maternel suscitant un intérêt scientifique croissant, comme en témoignent les nombreuses publications et revues systématiques qui lui ont été consacrées.

2.3 Données épidémiologiques

2.3.1 Épidémiologie générale

Les protéines de lait de vache (PLV) représentent la cause principale d'allergie chez les nourrissons et les enfants de moins de trois ans. L'augmentation mondiale de la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, suivie d'une progression rapide des allergies alimentaires, est considérée comme une deuxième vague de l'épidémie allergique (49). Une grande hétérogénéité dans les données épidémiologiques des allergies alimentaires et les estimations de prévalence de l'APLV sont observées dans la majorité des publications dans le monde. Ces différences peuvent s'expliquer en partie par la grande hétérogénéité méthodologique des études, l'absence de méthodes diagnostiques objectives standardisées, la définition et le type d'APLV ou encore des variations entre les populations

étudiées et les régions géographiques concernées notamment l'écart marqué entre les données subjectives (auto-déclaration) et les diagnostics objectivés par des tests validés (50).

Malgré ces limitations, de nombreuses études ont essayé d'estimer la prévalence de l'APLV dans le monde, en particulier la forme IgE-médiée. Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont été réalisées.

2.3.2 Dans le monde

La prévalence estimée de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) varie de 1,6 % à 3 % dans les pays industrialisés, puis diminue à moins de 1 % chez les enfants de 6 ans (51). Environ 60 % des cas d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) sont médiés par les IgE. D'après une revue publiée dans *Nutrients* (MDPI), la prévalence de l'allergie au lait de vache IgE-médiée dans les pays développés est environ 0,5 % à 3 % chez les enfants d'un an (3).

2.3.3 En Amérique du Nord

Aux USA, dans une étude faite par la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 concernant 8203 patients. Une prévalence globale de la sensibilisation au lait était de 5,7 %, tandis que la prévalence clinique estimée de l'APLV IgE-médiée était de 0,40 % (52).

Dans une étude de cohorte faite par Warren (2009-2010) impliquant 38480 enfants basée sur un questionnaire, 3218 enfants avaient une allergie alimentaire dont 657 (19,9%) avaient une allergie au lait de vache. 31,4% des enfants allergiques au lait de vache avaient une symptomatologie sévère (53).

2.3.4 En Australie

Dans une cohorte australienne de 2 848 nourrissons, la prévalence de la sensibilisation aux protéines du lait de vache était de 5,6 %. L'incidence cumulative de l'allergie aux protéines du lait de vache médiée par les IgE au cours des 12 premiers mois de vie était estimée à 2,7 % (54).

2.3.5 En Amérique du Sud

En Argentine

Une étude de cohorte rétrospective de 14 710 naissances a été menée du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2014. Cent seize cas d'enfants atteints d'APLV médicalement diagnostiqués

avec une prévalence de 0,8 %. Les manifestations IgE-médiées représentaient 27,6 % des cas (37).

Une autre étude descriptive rétrospective faite en 2015 par Bozzola et al concernant 106 patients diagnostiqués comme APLV par un TPO en double aveugle, la forme IgE-médiée était retrouvée chez 50 patients (52%) ; la résolution spontanée avant 24 mois a été observée chez 87 % des cas (55).

2.3.6 En Europe

Au Danemark, dans une étude de cohorte prospective danoise réalisée par Host et al en 1985, 1 749 nouveau-nés ont été suivis pendant les 12 premiers mois de vie. Une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) a été confirmée par test de provocation orale (TPO) chez 39 nourrissons, soit une incidence de 2,2 %. Parmi eux, 21 enfants (53,8 %) présentaient une forme IgE-médiée de l'APLV. Au sein de ce groupe, 3 enfants (14,3 %) avaient une APLV IgE-médiée persistante. Les valeurs les plus faibles sont observées chez les nourrissons allaités 0,4 % et 0,5 % (56).

En Turquie, une étude épidémiologique menée par Kucukosmanoglu et al, portant sur 1015 nourrissons âgés de 8 à 18 mois, nés entre juin 2001 et mai 2002, la prévalence de l'hypersensibilité immédiate au lait de vache a été estimée à 0,59 %. Parmi eux, 0,29 % présentaient une épreuve de provocation orale (TPO) positive, confirmant le diagnostic d'allergie (57).

Une méta-analyse publiée en 2007 par Rona et al, a examiné 934 articles. Cette analyse a révélé une large variation de la prévalence de l'APLV IgE-médiée selon les méthodes de diagnostic. La prévalence de l'APLV IgE-médiée diagnostiquée par TPO était estimée entre 0 et 3% (58).

Une revue systématique et méta-analyse réalisée par Nwaru et al, a évalué la prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) type IgE-médiée à partir de 42 études européennes publiées entre 2000 et 2012. Les auteurs ont mis en évidence des variations importantes des estimations de prévalence selon les critères diagnostiques utilisés, la prévalence par auto-déclaration (2,3 %), par un test cutané seul (0,3 %), par un dosage des IgE spécifiques seul (4,7 %) et par un test de provocation orale (0,6 %) (3).

La cohorte de naissance Euro-Prevall a inclus 12000 enfants issus de neuf pays européens, recrutés à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 24 à 30 mois. L'APLV a été confirmée par

épreuve de provocation orale chez 55 d'entre eux. L'incidence globale de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-médiée confirmée au cours des deux premières années de vie était estimée à 0,59 %, avec des variations nationales allant de 0 % en Grèce à 1,29 % en Lituanie. 57 % des patients ont acquis la tolérance (5).

2.3.7 En Asie

Dans une étude menée en Chine par Chen et al. en 2009, portant sur 1687 enfants dont 1604 répondaient aux critères diagnostiques d'allergie alimentaire, la prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée, confirmée par test de provocation orale (TPO), variait de 0,83 % à 3,5 % selon les villes étudiées (59).

A Singapour, la cohorte Gusto incluant 1152 nourrissons a mis en évidence une prévalence de l'APLV IgE-médiée estimée entre 0,1 % et 0,44 % (60).

2.3.8 En Afrique

Les maladies allergiques ont longtemps été considérées comme rares en Afrique. Par ailleurs, les allergies alimentaires semblent en augmentation, en particulier dans les régions où la population est exposée à un mode de vie occidentalisé.

En Afrique du Sud, les données préliminaires de l'étude SAFFA (South African Food Sensitisation and Food Allergy) ont montré une prévalence des allergies alimentaires confirmées par test de provocation orale de 1,8 %. La prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) était estimée entre 2 et 3 % de la population infantile (61). Dans cette étude on n'avait pas de données exactes sur la forme IgE-médiée.

Dans les pays du Maghreb, les données épidémiologiques sur l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) restent limitées. Bien qu'aucune étude de grande envergure n'ait été menée à ce jour, quelques travaux ont néanmoins porté sur les formes IgE-médiées de l'APLV, en explorant leur évolution ainsi que les modalités de prise en charge des formes persistantes.

En Libye, une étude transversale menée entre décembre 2021 et décembre 2022 à l'hôpital pédiatrique de Tripoli par Alhadi et al, a inclus 200 enfants asthmatiques suivis régulièrement en consultation spécialisée d'asthme infantile. 10 % présentaient une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée (62).

En Tunisie, afin d'étudier l'histoire naturelle et les facteurs prédictifs de persistance de l'APLV. Aissa et al ont mené une étude rétrospective sur une période de 10 ans (2000–2009), de 37 enfants présentant une APLV. Le pourcentage d'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache à 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans était respectivement de 13,7 %, 60,8 %, 74,6 % et 78,8 % (63).

Une autre étude rétrospective d'une cohorte de patients allergiques aux protéines de lait de vache sur une période de 15 ans (2000-2015) 82 patients ont été colligés, 73 % des cas avaient une APLV IgE-médiée, 71 % des patients étaient devenus tolérants au LV à un âge médian de 17,5 mois (64).

En Algérie

A Alger, Ibsaïne et al, ont fait une étude de cohorte, prospective, descriptive des cas d'APLV, diagnostiqués sur 6 ans (2005-2010) et suivis jusqu'à la tolérance. 150 cas d'APLV dont 85 cas (57%) IgE-médiées, la tolérance est acquise plus lentement dans le groupe IgE-médié que dans le groupe non IgE-médié (65).

Une 2ème étude prospective sur une cohorte de 995 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 1 an. 18 sur 995 cas ont développé une APLV, soit une incidence de 1,8%. 11 sur 18 des cas avaient une APLV IgE-médiée, soit une incidence de 1,1% (66).

Sekfali et al, ont mené une étude transversale descriptive dans la commune de Béni-Messous de la wilaya d'Alger en 2020 auprès de 600 enfants dont 25 étaient allergiques. La prévalence de l'APLV en se basant sur le test de provocation orale était de 1,01%. La prévalence de l'APLV IgE-médiée était de 0,77 % avec une fréquence de l'anaphylaxie de 0,43 % (36).

A Oran, une étude faite par le Dr Bouchetara dans le cadre d'une thèse soutenue en 2018. Sur une période de 30 ans (1987-2015) qui a pu objectiver 1041 APLV diagnostiquées et prises en charge au service de pédiatrie C du CHU d'Oran, et au service de gastro-entérologie pédiatrique de l'hôpital Canastel. 56,43% des patients avaient une APLV médiée par les IgE (67).

A Constantine, dans une étude descriptive transversale de prévalence par échantillonnage faite par Boughallout et al de l'Institut de la nutrition, de l'alimentation et des technologies agro-alimentaires (INATAA) en 2015, l'enquête a porté sur 770 enfants âgés de moins de 3 ans. La prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) de la population

étudiée était de 3,64 % (28 cas). Uniquement 57,14 % des cas (soit 16 cas) ont bénéficié de la recherche d'une sensibilisation IgE-médiée aux protéines du lait de vache (68).

2.4 Étiopathogénie de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée

Comprendre les mécanismes étiopathogénique sous-jacents de l'APLV dans sa forme IgE-médiée est essentiel pour améliorer les stratégies de diagnostic, de prise en charge et de prévention. Cette section explore les principaux facteurs étiologiques impliqués, ainsi que le mécanisme physiopathologique conduisant à la réaction allergique.

2.4.1 Facteurs étiologiques

L'allergie alimentaire résulte d'un déséquilibre entre les réponses immunitaires de type Th1 et Th2, avec une prédominance Th2. Ce déséquilibre s'accompagne d'une production excessive d'IgE spécifiques et d'un défaut d'induction de la tolérance orale, en lien avec un fonctionnement altéré des lymphocytes T régulateurs. De nombreux facteurs de risque d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) ont été identifiés ou proposés comme pouvant contribuer à la sensibilisation ou à l'expression clinique de cette maladie.

2.4.1.1 Âge

Les données épidémiologiques nous ont montré que les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte (69).

2.4.1.2 Sexe

Les garçons présentent un risque environ deux fois plus élevé de développer une APLV par rapport aux filles pendant l'enfance. Toutefois, cette tendance s'inverse à l'âge adulte, où environ 80 % des cas d'APLV concernent des femmes (3).

2.4.1.3 Origine ethnique

L'origine ethnique pourrait constituer un facteur de risque dans le développement des allergies alimentaires. Plusieurs études ont mis en évidence des variations significatives de sensibilisation au lait de vache selon l'ethnie. Dans l'étude NHANES (1991–1994), McGowan et al, ont rapporté des taux de sensibilisation différents selon le groupe ethnique. 5,6 % chez les enfants blancs non hispaniques, 12,8 % chez les enfants noirs non hispaniques et 12,2 % chez les enfants mexicains-américains (70). Cette variabilité ethnique dans les allergies alimentaires est également observée au sein d'un même pays (3). Cependant, certaines études plus récentes ne retrouvent pas de différence significative dans la prévalence

clinique de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) en fonction de l'origine ethnique, suggérant que d'autres facteurs, tels que l'environnement, le mode de vie ou l'accès aux soins, pourraient également influencer l'expression clinique de ces sensibilisations (71).

2.4.1.4 Facteurs génétiques et épigénétiques

Peuvent être impliqués, comme le suggère le caractère familial de la maladie.

a. Atopie familiale

Les antécédents familiaux sont un indicateur indirect du risque génétique de l'APLV. L'atopie chez les parents est l'un des facteurs de risque les plus puissants (72). Sardecka et al, ont montré que l'incidence de l'APLV IgE-médiée était 3 fois plus élevée chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'allergie (73). La recherche d'un terrain atopique familial fait partie intégrante de l'interrogatoire, notamment chez le nourrisson ou le jeune enfant présentant des symptômes d'allergie alimentaire.

b. Transmission et susceptibilité génétique

L'allergie est une maladie polygénique complexe sans gène unique responsable. Plusieurs polymorphismes génétiques ont été impliqués, en particulier ceux influençant la réponse immunitaire de type Th2 (IL-4, IL-13), la régulation des cellules T, ou encore l'intégrité de la barrière épithéliale, comme les mutations du gène de la filaggrine. Par ailleurs, des associations ont été établies entre l'atopie et certains loci HLA codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II, ainsi qu'avec des variants génétiques affectant notamment le récepteur de haute affinité des IgE (chaîne bêta), le récepteur de l'IL-4 (chaîne alpha), le CD14, la dipeptidyl-peptidase 10 et l'ADAM33 (72,74).

2.4.1.5 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques pour maintenir la réponse immunitaire.

a. L'hypothèse hygiéniste

Dès 1989, Strachan proposait une théorie devenue célèbre, la théorie de l'hygiène, qui pourrait expliquer les changements épidémiologiques en lien avec notre mode de vie (75). La tendance, dans les pays économiquement avancés, à la diminution de la taille des familles, à un environnement plus propre, à une large utilisation des antibiotiques et des régimes alimentaires occidentaux, ainsi qu'à l'augmentation des naissances par césarienne induisent

une moindre exposition à des infections bactériennes et virales , ce qui peut expliquer l'augmentation de la prévalence de certains troubles allergiques (72,74).

b. Altération du microbiote intestinal

Les changements de mode de vie, tels que la migration vers des milieux urbains, le passage d'un régime riche en fibres à un régime riche en graisses et en protéines, l'accouchement par césarienne ou l'alimentation artificielle, ainsi que l'hygiène et la prise d'antibiotiques dans les premiers mois de vie. Peuvent altérer précocement la composition du microbiote intestinal. Par conséquent, une mauvaise éducation du système immunitaire avec une rupture de tolérance qui pourrait avoir des effets à long terme sur le développement de l'allergie alimentaire, notamment l'APLV IgE-médiée. Chez l'enfant allergique plusieurs études scientifiques utilisant le séquençage du gène 16S rRNA ont objectivé une abondance relative plus faible de la classe bactérienne Clostridia (phylum Firmicutes) dont le rôle est de favoriser l'accumulation de cellules T régulatrices (Tregs) (76).

La dysbiose, combinée à une diminution des infections parasitaires liée à une meilleure hygiène, entraîne une réduction des cellules T régulatrices ROR γ t⁺ et des cellules B régulatrices productrices d'IL-10, favorisant un déséquilibre de la balance Th1/Th2 dans le sens d'un excès de Th2 qui aboutit à une réponse immunitaire en réaction à des antigènes comme le lait de vache (72,77).

c. Tabagisme passif

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un lien robuste entre l'exposition à la fumée de tabac et la sensibilisation IgE à divers allergènes alimentaires.

Une étude prospective de cohorte de naissance sur l'atopie, ayant inclus 342 enfants avec un suivi complet des IgE spécifiques à 1, 2 et 3 ans, a mis en évidence que les enfants exposés à la fumée de tabac pendant la période prénatale et postnatale présentaient un risque 2,3 fois plus élevé de sensibilisation alimentaire (78).

Dans une étude longitudinale faite par Yao et al (USA), Incluant 1315 enfants. Un lien significatif a été observé entre les taux de cotinine sérique (biomarqueur objectif de l'exposition au tabac) et la sensibilisation aux PLV. Le tabagisme passif pourrait constituer un facteur de risque environnemental de l'APLV IgE-médiée, par un phénomène immunologique dose-dépendant (79). La modification de la réponse immunitaire normale induite par le tabagisme passif pourrait expliquer ces résultats à noter la polarisation des Th2,

augmentation de la synthèse des IgE totales, de l'IL4 et de l'IL13 sans oublier l'altération de la barrière épithéliale intestinale (80).

d. Vitamine D

Les relations entre la vitamine D et les symptômes d'atopie constituent un sujet très débattu. La majorité des études, principalement observationnelles, montrent une relation entre le déficit en vitamine D et l'existence de symptômes d'allergies alimentaires (Fig.3). Cette vitamine agit sur l'immunité innée, l'immunité adaptative et diverses autres cibles (IgE, mastocytes, polynucléaires éosinophiles), ce qui suggère un effet de son déficit sur le développement des allergies IgE-dépendantes (81).

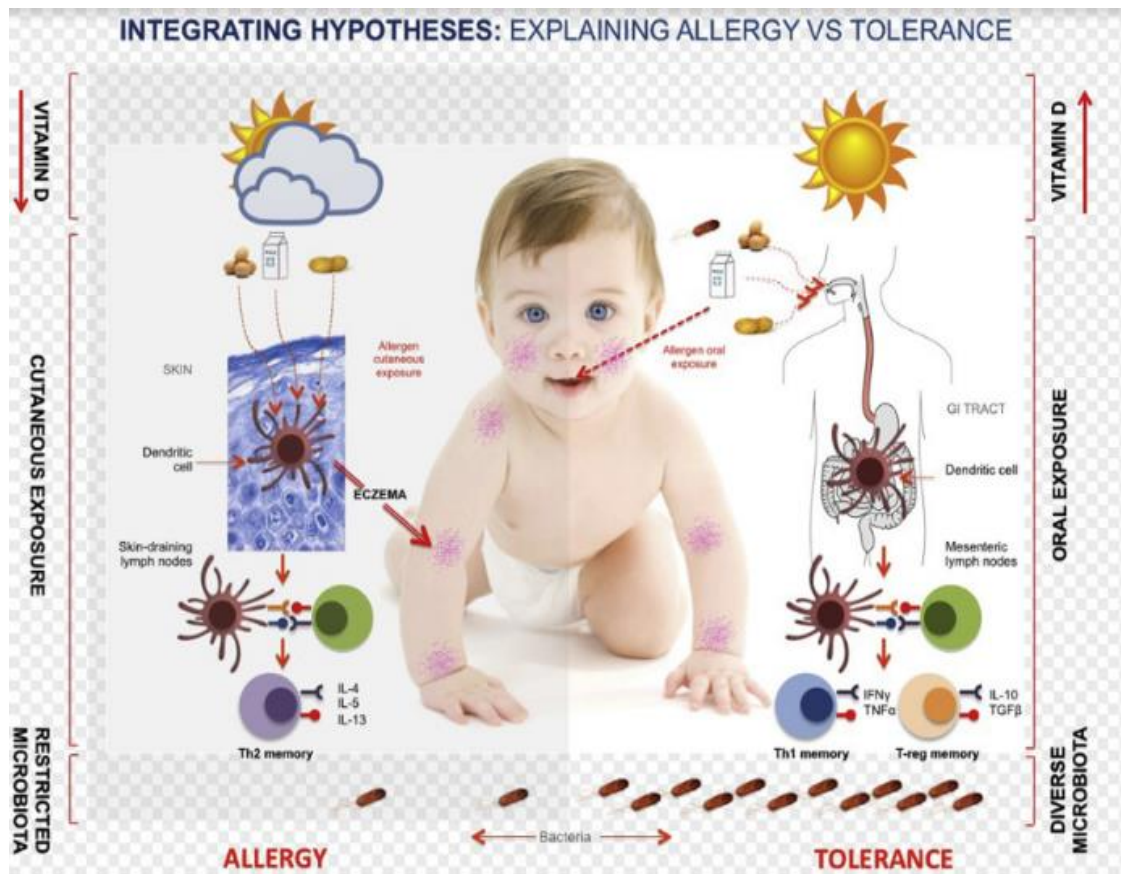


Figure 3. Hypothèses expliquant l'allergie versus la tolérance (Toit, 2018).

2.4.1.6 Facteurs nutritionnels

a. Allaitement maternel exclusif

Le lien entre l'allaitement maternel, sa durée, et le risque d'allergie reste discuté depuis longtemps ; l'allaitement exclusif n'a pas démontré de manière constante une protection

significative contre les allergies alimentaires, y compris l'APLV. Toutefois, il ne constitue pas un facteur de risque non plus (82,83).

b. Allaitement maternel exclusif et administration d'un biberon dans les premiers jours de vie « Biberon sensibilisateur »

80 % des nouveau-nés recevraient un biberon de lait infantile à la maternité, notamment au cours de la première nuit suivant la naissance, le plus souvent dans l'attente de la montée de lait ou en raison d'une vulnérabilité maternelle ou en cas de césarienne (84). Selon Garcette et al, l'utilisation de biberon à la maternité a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de l'APLV particulièrement chez les nouveau-nés nés par césarienne (85–87).

c. Moment d'introduction du lait de vache

Selon les données actuelles, le moment d'introduction des aliments allergènes influence le risque de développer une allergie IgE-médiée. Concernant le lait de vache, la méta-analyse publiée dans JAMA Pediatrics (2023) n'a pas montré de preuve solide que l'introduction précoce réduise le risque d'APLV médiée par les IgE, avec une certitude des preuves très faible. En revanche, un retard dans l'introduction orale d'autres allergènes tels que l'œuf ou l'arachide est clairement associé à une incidence plus élevée d'allergies (88)

Une diversification inadéquate (trop tardive ou trop précoce), ou de mauvaise qualité, peut compromettre le développement d'un microbiote diversifié, altérant ainsi l'intégrité de la barrière intestinale et perturbant la régulation du système immunitaire (37).

2.4.2 Mécanismes immunitaires impliqués dans l'APLV IgE-médiée

L'hypersensibilité type I (IgE-médiée) est le mécanisme physiopathologique le plus fréquent dans les allergies aux protéines de lait de vache. Quatre composants clés du système immunitaire impliqués dans le développement de la tolérance ou de la sensibilisation, menant potentiellement à une allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée : Les allergènes du lait de vache, l'épithélium intestinal, les cellules effectrices de la réponse allergique et ces médiateurs chimiques (89).

2.4.2.1 Le lait de vache

a. Composition du lait de vache

Le lait de vache contient environ 3 à 3,5 gr de protéines pour 100 ml, incluant au moins 25 protéines distinctes, dont seule une partie est reconnue comme potentiellement allergisante.

Les protéines du lait de vache sont classées en deux grandes catégories, selon leur solubilité à pH 4,6 et à 20 °C (90) :

- **Les protéines précipitées**

Ce sont les caséines (Bos d 8) constituent jusqu'à (80% des protéines totales) ; elles comprennent l' α S1-caséine, α S2-caséine, β -caséine et κ -caséine. Ces protéines présentent peu d'homologie de structure primaire, mais elles sont toutes phosphorylées et thermorésistantes. Les quatre caséines forment des agrégats ordonnés, également appelés micelles. Le rôle principal des caséines est lié à leur capacité de fixation et de transport des minéraux, notamment du calcium et du phosphore en évitant leur précipitation (90,91).

- **Les protéines solubles**

Dites protéines sériques ou lactosérum, elles sont moins abondantes (environ 20 % des protéines totales) :

- β - Lactoglobuline (Bos d 5) (50% des protéines du lactosérum) : elle appartient à la famille des lipocalines, qui lient des ligands hydrophobes comme le cholestérol ou la vitamine D₂. Son caractère allergénique majeur est secondaire à sa stabilité élevée et à son absence dans le lait humain.
- α -Lactalbumine (Bos d 4) : une protéine possédant une grande stabilité thermique et une forte capacité de repliement, elle agit comme régulateur dans la synthèse du lactose (système galactosyl-transférase) et peut interagir avec les membranes lipidiques (92).
- Lactoferrine bovine : elle a un rôle dans le piégeage des radicaux libres et la lutte contre les infections.
- Albumine sérique bovine (BSA, Bos d 6) : elle joue un rôle dans le transport, le métabolisme et la distribution des ligands, ainsi que le maintien de la pression osmotique du sang. Cet allergène intervient dans l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), mais aussi dans l'allergie au bœuf (90).
- Immunoglobulines bovines (Bos d 7).
- Traces de lactoferrine, lysozyme, protéose-peptone et transferrine....

b. Les allergènes du lait de vache

Les caséines, la b-lactoglobuline et le α lactalbumine sont reconnues comme les principaux allergènes incriminés dans l'APLV. Les allergies aux protéines mineures du lactosérum, telles que les immunoglobulines, la BSA ou la lactoferrine, sont rarement décrites mais

toutes les protéines du lait sont potentiellement allergisantes pour l'homme (50). Les différents allergènes du lait de vache sont résumés dans le tableau récapitulatif (annexe 1).

Les allergies aux protéines du lait de vache (APLV) sont le plus souvent provoquées par les protéines du lactosérum, mais peuvent également être induites par les caséines.

Contrairement à la caséine, relativement résistante à la chaleur, les protéines du lactosérum, notamment la bêta-lactoglobuline, sont thermolabiles. Cela pourrait expliquer pourquoi certains patients tolèrent mieux les produits laitiers fortement chauffés. L'exposition à la chaleur diminue leur allergénicité par dénaturation des protéines sensibles à la chaleur, entraînant la perte des épitopes conformationnels (93).

En pratique, 75% des patients allergiques au lait de vache sont sensibilisés à plusieurs protéines avec une variabilité en termes de spécificité et d'intensité de la réponse IgE, ce qui explique une variabilité clinique importante des symptômes (90).

c. Réactivité croisée des allergènes du lait

La réactivité croisée entre protéines allergéniques repose sur la similitude des conformations tridimensionnelles (épitopes conformationnels) ou sur l'homologie de séquences spécifiques d'acides aminés (épitopes linéaires ou séquentiels) (Tableau 2). Plusieurs études ont montré que la majorité des patients allergiques aux protéines de lait de vache présentent une forte réactivité croisée avec les laits de brebis, de bufflonne et de chèvre. Cette réactivité s'explique notamment par la forte homologie de séquence (87 à 98 %) entre les caséines α S1, α S2 et β de ces espèces. Chez les enfants allergiques au lait de vache, la sensibilisation IgE aux caséines caprine et ovine est rapportée dans 93 à 98 % des cas (91). En revanche, la réactivité croisée avec le lait de jument, d'ânesse ou de chamelle est beaucoup plus rare, ces laits présentant une composition protéique structurellement plus proche de celle du lait humain (94).

Des réactions au soja ont été rapportées chez une proportion de patients présentant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-médiée. Il a été rapporté que la sous-unité α de la β -conglycinine (Gly m 5.0101) appartenant à la famille des protéines de type viciline, la sous-unité G4 de la glycinine (Gly m 6.0401) issue des protéines de type légumineuse, ainsi que la protéase à cystéine P34 (Gly m Bd30K) et la globuline P28 (Gly m Bd28K), sont impliquées dans des phénomènes de réactivité croisée avec les caséines bovine (95).

L'albumine sérique bovine (BSA) est également impliquée dans la réactivité croisée entre le lait de vache et les squames de vache (96).

Tableau 2. Réactivités croisées dans l'allergie aux protéines de lait de vache (91,97).

Source de lait / produit	Homologie protéique avec le LV	Réactivité croisée IgE et risque estimé
Lait de chèvre / brebis / bufflonne	87 et 98 % (caséines majoritairement)	Sensibilisation IgE aux caséines atteignant 93 à 98 %
Lait de jument & âne	~ 62 %	Faible à modérée : ~ 4 % réagirait cliniquement
Lait de chamelle / dromadaire	~ 60 %	Moins de réactivité croisée, parfois tolérés
Viande bovine (Albumine) Phanères bovins (poils, squames, salive)	–	Co-sensibilisation au lait et au bœuf avec une prévalence allant de 13 à 20 %
Viande porcine, ovine	Porc ~ 64 % Ovin ~ 91 % (caséines)	Corrélation significative, réactions possibles (~ 20 à 60 % selon les études)
Lait de soja	Protéines totalement différentes	10 à 15 % des bébés APLV réagissent aussi au soja

d. Stabilité des allergènes du lait de vache aux traitements technologiques

Le lait de vache est généralement consommé après avoir subi un traitement thermique, dont les objectifs sont principalement sanitaires : Pasteurisation, stérilisation UHT (ultra-haute température), évaporation et pulvérisation / séchage (91). Les traitements thermiques peuvent entraîner diverses modifications de la structure des protéines, telles que leur agrégation, dénaturation et glycation. Toutes ces altérations ont un impact limité sur le potentiel allergénique des protéines de lait même si certains auteurs ont néanmoins rapporté une réduction de la capacité de liaison aux IgE des protéines sériques (Lactosérum) et par conséquent une réduction partielle de leur allergénicité. Mais ces procédés thermiques peuvent également influencer l'interaction des protéines alimentaires avec d'autres

ingrédients, favorisant la formation de nouveaux composés allergéniques appelés néo-allergènes (98).

2.4.2.2 L'épithélium

a. Tolérance orale et homéostasie intestinale

La barrière épithéliale intacte est essentielle au maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires inoffensifs. Elle bloque l'intrusion des signaux de danger et prévient ainsi la production de cytokines inflammatoires, en présence d'antigènes alimentaires.

La tolérance orale est un état actif de non-réactivité systémique vis-à-vis des antigènes alimentaires. Elle a été décrite pour la première fois par Osborne et Wells il y a plus de 100 ans (20). Ce phénomène physiologique est marqué par un passage des antigènes alimentaires à travers la barrière muqueuse ; en l'absence de médiateurs pro-sensibilisants, les macrophages CX3CR1+ peuvent capturer les antigènes et produire de l'IL-10. Les cellules dendritiques exprimant la molécule CD103+ peuvent également capter directement les antigènes ou les recevoir par transfert des macrophages. Ces CD103+ migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques drainants, vont présenter des peptides par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) et vont induire , la différenciation de cellules T naïves en cellules T régulatrices spécifiques du peptide présenté par la cellule dendritique (35). Ce processus entraîne la suppression des lymphocytes Th2 spécifiques des antigènes alimentaires, une augmentation de la production d'IgA et d'IgG4, ainsi qu'une diminution des IgE par les lymphocytes B. Enfin, il s'ensuit une inhibition immunitaire des éosinophiles, basophiles et mastocytes, cellules effectrices responsables de la symptomatologie allergique et donc instaurer une tolérance systémique face à l'antigène (89) (Fig.4).

b. Défaut de tolérance et sensibilisation allergique

Les principaux acteurs jouant un rôle dans le processus de tolérance immune sont finalement ceux qui contribuent aux réactions d'hypersensibilité. L'altération de la barrière épithéliale intestinale favorise la pénétration des allergènes du lait de vache à travers la muqueuse intestinale, induisant une sensibilisation allergique. Celle-ci résulte de l'activation des lymphocytes T naïfs en cellules effectrices de type Th2, productrices de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 (35,89) (Fig.4).

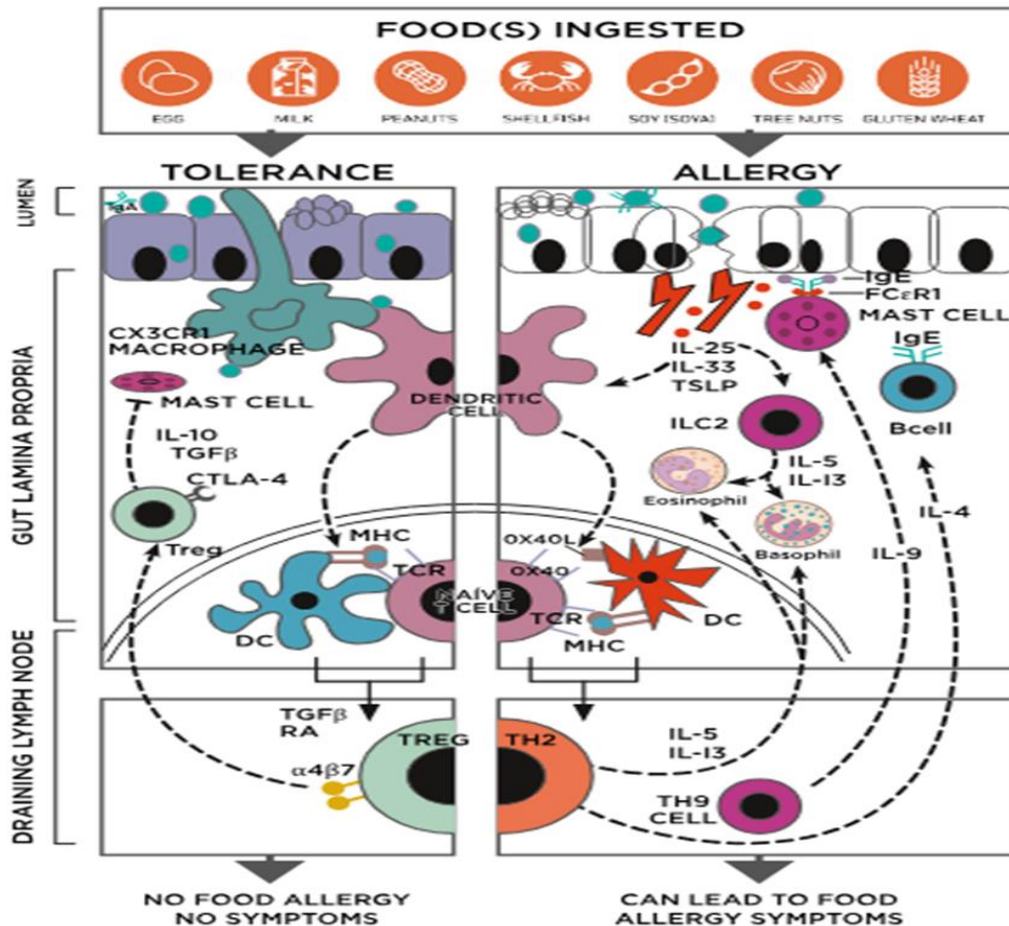


Figure 4. Vue d'ensemble comparative de la réponse tolérante versus la réponse allergique à un antigène alimentaire au niveau intestinal (89).

2.4.2.3 Cellules effectrices de la réponse allergique

a. Les cellules dendritiques (DC)

Sont les seules cellules capables d'activer les cellules T naïves et peuvent présenter les peptides antigéniques endocytés aussi bien aux cellules T CD4 que CD8 par le biais des molécules de CMH de type I et II (99).

b. Les mastocytes

Résidents principalement à proximité des vaisseaux sanguins et au niveau des interfaces épithéliales (peau, voies respiratoires, tractus digestif...), elle intervient dans les maladies IgE-médiées impliquant le récepteur FcεRI, ou des activateurs mastocytaires directs agissant via d'autres récepteurs ; plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre la sévérité de la réaction anaphylactique, la dégranulation précoce des mastocytes et la libération de médiateurs (100).

c. Les basophiles

Sont les granulocytes les moins abondants. Ce sont des leucocytes circulants, à la différence des mastocytes, qui sont résidents tissulaires mais peuvent migrer vers les sites inflammatoires (101). Elles ont une capacité à exprimer rapidement et de manière puissante les cytokines IL-4 et IL-13. Le principal médiateur préformé stocké dans les granules des basophiles est l'histamine.

Des études récentes ont clairement montré que les basophiles et les mastocytes remplissent des rôles distincts dans les réponses immunitaires notamment dans l'allergie alimentaire (102). Ces cellules expriment à leur surface le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI) et sont considérées comme les principaux acteurs de cet événement pathologique (103).

d. Les autres cellules effectrices de l'allergie immédiate, dites secondaires

De nombreuses autres cellules participent à des degrés divers à la pathogénie des réactions allergiques du type immédiat. Certaines d'entre elles possèdent des récepteurs membranaires pour les IgE (un certain pourcentage des macrophages, cellules de Langerhans, polynucléaires éosinophiles, lymphocytes T et B, et les plaquettes). Le recrutement et l'activation de ces cellules n'interviennent que dans un second temps (phase tardive de la réaction d'allergie immédiate) (104).

2.4.2.4 Les anticorps (IgE)

Les IgE ont une concentration sérique très faible de 50 à 100 µg/L, environ (100 000 fois moins que les IgG) et d'une demi-vie sérique courte (2 à 3 jours). Les IgE ne traversent pas le placenta. Les taux d'IgE dans le sang du cordon sont faibles (<2 KU/L ; <4,8 mg/L). Mais les concentrations augmentent progressivement tout au long de l'enfance, atteignent un pic entre 10 et 15 ans. Ces immunoglobulines ne restent pas longtemps sous forme libre dans le sang, mais se fixent rapidement à la surface de cellules par l'intermédiaire de récepteurs, essentiellement le RFcεI (récepteur au fragment constant de IgE de haute affinité) exprimés sur les mastocytes tissulaires et sur les polynucléaires basophiles (PNB) circulants (Fig.5) (72,100).

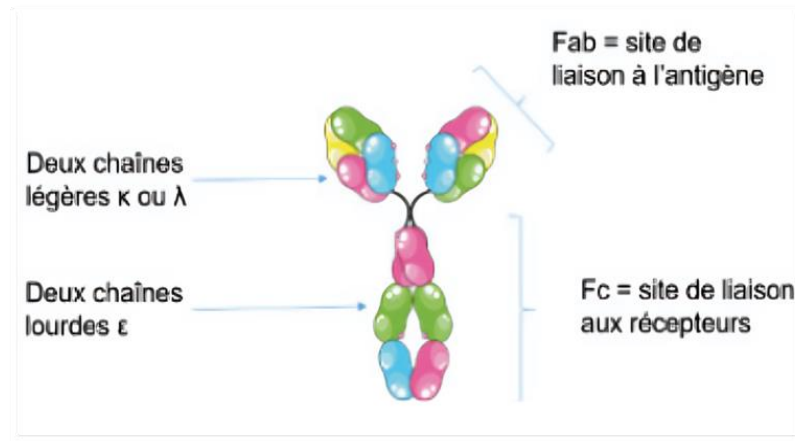


Figure 5. Structure d'une immunoglobuline E (72).

2.4.2.5 Les principaux médiateurs chimiques impliqués dans l'hypersensibilité de type I (IgE-médiée) et l'anaphylaxie

L'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée repose sur un mécanisme immunologique complexe au cours duquel divers médiateurs chimiques sont libérés et orchestrent la réponse allergique (100). Les principaux médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité de type I (IgE-médiée) sont l'histamine, la tryptase, les facteurs d'activation des plaquettes, les leucotriènes et autres ; Ces médiateurs chimiques sont à l'origine des manifestations cliniques, de leur durée et de leur intensité (Annexe 2).

2.4.3 Mécanisme physiopathologique

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée est une réaction d'hypersensibilité type I médiée par les IgE nécessite deux étapes (Fig.6) :

2.4.3.1 Phase de sensibilisation aux protéines de lait de vache

La sensibilisation représente un précurseur possible au développement d'une allergie alimentaire clinique. Elle correspond à une identification erronée de l'antigène alimentaire comme s'il s'agissait d'un agent pathogène.

a. Les voies de sensibilisation aux protéines de lait de vache

- Sensibilisation in utero

La sensibilisation in utero est possible, plus particulièrement à partir de la 22^{ème} semaine de grossesse. Des antigènes seraient transmis au fœtus à travers le placenta par l'intermédiaire d'IgG maternelles ou via le liquide amniotique. Les lymphocytes des nouveau-nés prolifèrent en réponse aux allergènes environnementaux d'autant plus que leurs parents sont

atopiques. En effet, le fœtus est apte à synthétiser des IgE spécifiques des PLV dès la 11^{ème} semaine de vie (105). Ce qui fait que les réponses IgE-dépendantes peuvent démarrer in utero (106).

- **Sensibilisation par le lait maternel**

Il a été montré qu'une faible proportion de protéines intactes ou de peptides résistants à la digestion pouvait passer dans le sang par une voie physiologique de perméabilité intestinale. La majorité de ces protéines subit ensuite une protéolyse mais une faible quantité d'entre elles (moins de 10 %) est transportée sous forme intacte.

Au niveau de la glande mammaire, la voie transcellulaire permet le passage de protéines directement du sang maternel au LM. Ainsi, des protéines alimentaires pourraient passer dans le lait maternel (LM) par cette voie. Il s'agirait soit de protéines natives, soit partiellement hydrolysées sous forme de petits peptides. Ce mécanisme ne concernerait que de faibles quantités d'antigènes issus de l'alimentation de la mère, mais de simples traces d'allergènes suffisent à déclencher une réponse immunitaire (105).

La b-lactoglobuline (BLG) est la principale protéine incriminée dans la sensibilisation au lait humain ; elle peut être détectée dans le lait maternel jusqu'à 7 jours après l'ingestion de lait de vache (107). Mais d'autres protéines natives ou des fragments peptidiques peuvent intervenir dans l'induction et le développement d'une APLV.

- **Sensibilisation par voie digestive**

Suite à des lésions épithéliales et par conséquent rupture de tolérance (Voir chapitre : défaut de tolérance et sensibilisation allergique).

- **Autres voies de sensibilisation**

La sensibilisation cutanée a été identifiée comme un mécanisme plausible dans le développement de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée, en particulier chez les nourrissons atteints de dermatite atopique sévère. Dans ce contexte, l'altération de la barrière cutanée facilite la pénétration percutanée d'allergènes alimentaires, notamment les protéines de lait de vache, favorisant ainsi une sensibilisation de type Th2. Par ailleurs, bien que peu reconnue chez l'enfant, la voie inhalée constitue également une voie d'exposition possible aux protéines de lait, en particulier dans certains environnements professionnels ou domestiques (industries laitières, élevage, cuisine). Ces voies d'exposition

non digestives pourraient donc représenter des mécanismes alternatifs de sensibilisation aux protéines de lait de vache (108,109).

b. Passage de l'antigène (protéine LV) à travers les barrières épithéliales

La rupture de la tolérance, consécutive à une altération de la barrière épithéliale entraîne le passage libre des antigènes à travers cette barrière altérée. Suite au premier contact, une fois l'allergène dans la muqueuse, il est capté par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), principalement les cellules dendritiques responsables de la libération de cytokines épithéliales pro-inflammatoires telles que : l'interleukine 25 (IL-25), l'IL-33 et la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), et considère l'antigène, initialement inoffensif, une "menace" immunologique (20).

c. Présentation antigénique et activation des lymphocytes T

Les cellules dendritiques activées expriment à leur surface la molécule OX40L, migrent vers les ganglions lymphatiques et y présentent les antigènes alimentaires via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) aux lymphocytes T naïfs, d'où leur différenciation en cellules Th2, déclenchant ainsi une réponse allergique IgE-médiée (89). En parallèle, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) participent également à la réponse Th2 en produisant de grandes quantités de cytokines, notamment IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13. Ces médiateurs vont activer les mastocytes muqueux, les éosinophiles et les basophiles (72).

L'interleukine 4 (IL-4) favorise le switch et la commutation isotypique des lymphocytes B, induisant leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgE spécifiques qui circulent dans l'organisme et se fixent aux récepteurs de haute affinité FcεRI situés à la surface des mastocytes muqueux et des basophiles circulants. Cette phase, dite de sensibilisation, est cliniquement muette (35,89).

2.4.3.2 Phase de réexposition (déclenchement de la réaction allergique)

a. Fixation des IgE aux mastocytes, les basophiles et libération des médiateurs

Lors de la seconde exposition à l'allergène du LV, ou à une protéine homologue dans le cas d'une réaction croisée, les IgE fixées reconnaissent les épitopes des protéines du lait de vache (par paires), la liaison de deux molécules d'IgE adjacentes à la même protéine provoque le pontage des IgE, l'agrégation des récepteurs FcRI et l'activation de multiples cascades de signalisation qui entraîne la dégranulation des mastocytes et des basophiles libérant des médiateurs préformés dans la circulation (histamine, tryptase) et de médiateurs néoformés

(prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire et des cytokines pro-inflammatoires), responsables des manifestations cliniques de la réaction allergique immédiate (35).

b. Phase tardive de l'hypersensibilité immédiate

Des médiateurs cytokiniques sont également produits, responsables d'une phase plus tardive qui se met en place dans les 2 à 8 heures suivant la dégranulation, et qui persiste pendant au moins un à deux jours. Cette phase est marquée par le recrutement des éosinophiles, lymphocytes et d'autres cellules inflammatoires responsables de la libération des médiateurs très pro-inflammatoires et toxiques pour le tissu environnant et sera ainsi responsable de la survenue de lésions tissulaires. Ces cellules n'interviennent pas immédiatement mais restent prêtes au retour de l'allergène, et pourront s'activer plus rapidement et plus intensément que lors du premier contact (72).

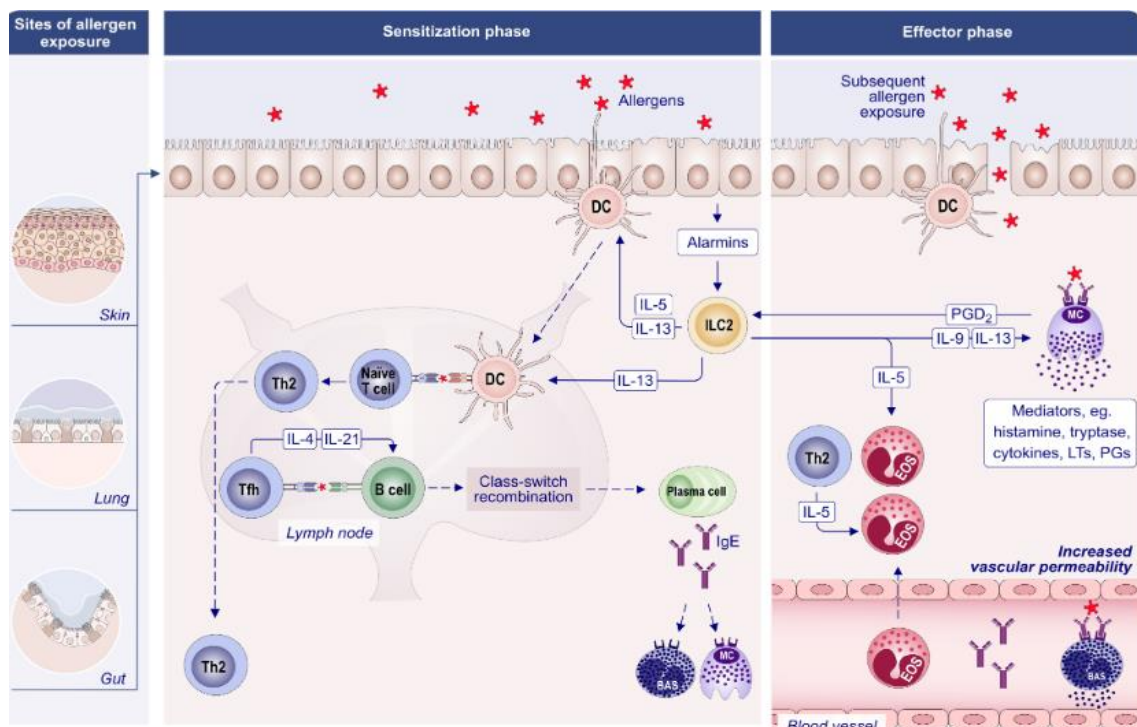


Figure 6. Mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité type I médiée par les IgE (26).

2.5 Manifestations cliniques de l'APLV dans sa forme IgE-médiée

Les réactions allergiques au lait de vache médiées par les IgE sont des réactions d'hypersensibilité de type I qui peuvent s'exprimer par une grande variété de symptômes de gravité variable, affectant un ou plusieurs organes, principalement la peau, le tractus gastro-

intestinal mais peuvent également affecter les voies respiratoires, le système nerveux et cardio-cardiovasculaire (Tableau 3).

2.5.1 Réactions cutanées

Les manifestations cutanées sont les symptômes les plus fréquents de l'allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée (70 à 75%). Elles incluent des éruptions érythémateuses, un prurit, de l'urticaire et de l'angioœdème (51).

a. Urticaire aiguë et angioœdème

L'urticaire se caractérise par un œdème dermique circonscrit entouré d'un érythème, qui s'efface généralement à la pression (signe de Darier) qui peut être localisé ou généralisé et typiquement prurigineux. C'est une caractéristique de la plupart des réactions anaphylactiques au lait de vache. Elle survient généralement immédiatement après l'ingestion, contact ou inhalation de lait et peut persister plusieurs heures en l'absence de traitement (89,110).

L'angioœdème se manifeste le plus souvent par un œdème des paupières, du visage et/ou des lèvres pouvant entraîner un inconfort important. Dans les formes sévères, il peut atteindre le larynx et les cordes vocales, entraînant une urgence vitale. L'angioœdème peut être localisé ou généralisé et survient le plus souvent en association avec d'autres symptômes cutanés ou systémiques (89,111).

b. Éruption érythémateuse maculaire sans urticaire

Une éruption érythémateuse maculaire peut être observée, caractérisée par des plaques rouges planes, bien limitées, diffuses ou localisées au niveau du visage. Bien que ces lésions soient souvent bénignes et transitoires, elles peuvent être suivies par des manifestations cliniques plus sévères.

2.5.2 Réactions respiratoires

a. Atteinte des voies respiratoires hautes

L'atteinte respiratoire haute peut aller d'un simple reniflement occasionnel à une véritable rhinite allergique avec congestion et obstruction nasale complète. Ce symptôme survient chez 67 % des patients lors des TPO.

Les manifestations laryngées lors des réactions allergiques alimentaires IgE-médiées peuvent aller d'un simple besoin de racler la gorge, à un stridor, suivi d'une dyspnée

laryngée. L'angioœdème laryngé constitue une urgence médicale pouvant mener à une situation de détresse vitale immédiate (89).

b. Atteinte oculaire

L'atteinte conjonctivale se traduit par un larmolement, une rougeur oculaire et/ou un prurit et peut aller jusqu'à un œdème périorbitaire important. Elle peut apparaître isolément ou en association avec la rhinite (Rhino-conjonctivite). Ce tableau clinique survient fréquemment en association avec d'autres symptômes d'allergie alimentaire (111).

c. Atteinte des voies respiratoires basses

L'atteinte respiratoire basse inclut un bronchospasme aigu avec une respiration sifflante (wheezing), qui peut évoluer vers une dyspnée sifflante. Cette dernière peut également être provoquée par l'inhalation de vapeur de lait, via une réaction d'hypersensibilité de type I (89). Les réactions respiratoires sont rarement isolées et constituent un indicateur majeur de gravité de l'anaphylaxie (24).

2.5.3 Réactions gastro-intestinales

L'apparition des symptômes gastro-intestinaux est généralement immédiate, se développent habituellement dans les quelques minutes à deux heures après ingestion de lait. Elles peuvent se manifester par des symptômes subjectifs qui comprennent un prurit buccal ou pharyngé, des nausées ou des douleurs abdominales et/ou des symptômes objectifs incluant le syndrome oral, les vomissements et la diarrhée aiguë (89).

Les vomissements aigus immédiats peuvent être isolés ou dans le cadre de réactions allergiques multiviscérales ou anaphylactiques. C'est la réaction la plus fréquente et la mieux documentée comme étant immunologique et IgE-médiée (9).

2.5.4 Réactions cardiovasculaires et neurologiques

Constitue les formes les plus sévères des réactions allergiques IgE-médiées. Les symptômes subjectifs incluent des sensations de vertige ou de faiblesse ; les signes objectifs peuvent inclure une tachycardie, une hypotension, des troubles de la conscience, un collapsus cardiovasculaire sévère, une perte de connaissance, voire le décès. Ces manifestations surviennent généralement en association avec l'atteinte d'un autre organe, tel que les voies respiratoires ou la peau (89).

Tableau 3. Manifestations cliniques de l'APLV IgE-médiée (4,14,24).

Organe ou appareil	Symptômes
Cutanés	Prurit Urticaire (localisée, généralisée, de contact, par inhalation) Angioœdème localisé ou généralisé Éruption cutanée macculo-papuleuse (Rash morbilliforme) Exacerbation d'eczéma atopique
Digestives	Nausées Douleurs et crampes abdominales Vomissements Diarrhées Syndrome oral (rare chez les enfants) Œdème des lèvres (fréquent dans les TPO)
Respiratoires	Rhinite Oppression thoracique Sifflement, toux, dyspnée sifflante Dysphonie, stridor, dyspnée laryngée
Oculaires	Conjonctivite
Cardio-vasculaires	Pâleur/sueurs Palpitations Syncope Tachycardie, hypotension, choc
Neurologiques	Anxiété Irritabilité Apathie Léthargie Changement du comportement
Systémiques	Anaphylaxie / Choc anaphylactique

2.6 Gravité de la symptomatologie clinique

La sévérité des réactions allergiques est variable, allant de formes légères à modérées dans environ 85 % des cas, jusqu'à des réactions potentiellement mortelles dans 15 % des cas (93). Le lait de vache constitue le troisième allergène alimentaire le plus souvent impliqué dans l'anaphylaxie, après l'arachide et les fruits à coque (90). Environ 9 % des cas d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée peut évoluer vers une anaphylaxie (112).

L'anaphylaxie se caractérise par une atteinte d'au moins deux organes, une installation rapide et un risque potentiellement fatal. Les manifestations cliniques les plus fréquemment rapportées incluent des signes cutanés dans environ 80 % des cas, des symptômes respiratoires dans 60 à 70 %, des troubles gastro-intestinaux dans 30 %, ainsi que des manifestations cardiovasculaires dans 10 à 30 % des cas (2). Dans de rares cas, l'anaphylaxie peut se manifester exclusivement par des signes cardiovasculaires ou neurologiques (89). L'Organisation mondiale d'allergie a stratifié les réactions d'hypersensibilité en cinq niveaux de gravité croissante afin de guider la prise en charge thérapeutique (Annexe 3). L'anaphylaxie correspond aux niveaux les plus sévères (grades 3,4 et 5) (113). Ces niveaux de gravité n'ont pas d'utilité pratique car ils n'influencent pas la prise en charge initiale.

2.7 Démarche diagnostique

2.7.1 Interrogatoire et examen physique

Un diagnostic précoce et fiable de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est essentiel pour instaurer un régime adapté lorsque l'allergie est confirmée, ou pour éviter des restrictions alimentaires inutiles dans le cas contraire (4). Le diagnostic d'une allergie IgE-médiée au lait de vache repose sur une approche combinée incluant un interrogatoire détaillé, un examen physique dirigé (cutané, ORL, digestif et respiratoire) et des tests diagnostiques. Dans certains cas, une épreuve de provocation orale (TPO) peut être nécessaire (111). Les patients doivent éviter le LV de l'alimentation jusqu'à l'évaluation. Cette démarche diagnostique doit être menée avec rigueur, car dans les centres spécialisés, les consultations pour réactions indésirables suspectées au lait ne confirment une APLV IgE-médiée que dans 30 à 60 % des cas (51).

2.7.1.1 Interrogatoire

a. Historique des symptômes et enquête alimentaire

Un interrogatoire ciblé sur l'alimentation et les antécédents cliniques représente la première étape du parcours diagnostique de l'APLV. Le professionnel de santé recueille toutes les informations relatives à la date d'apparition des symptômes, leur reproductibilité lors de nouvelles expositions, la quantité du lait ayant déclenché la réaction et son mode de préparation (cru, cuit), la durée et la sévérité des symptômes ainsi que les traitements utilisés pour interrompre la réaction (114).

L'objectif de cet interrogatoire est d'établir le mécanisme immunologique probablement impliqué (IgE-médiée ou non IgE-médiée), d'estimer la probabilité pré-test d'allergie alimentaire IgE-médiée et de guider la sélection des tests de sensibilisation IgE ainsi que d'interpréter leurs résultats afin de déterminer la probabilité post-test, ce qui conditionne la prise de décision clinique (114,115).

En effet, la majorité des nourrissons développent des symptômes au cours des 6 premiers mois de vie, rarement après 12 mois et exceptionnellement après 2 ans. L'apparition des symptômes coïncide généralement avec l'introduction des protéines de lait de vache dans l'alimentation, après une période d'allaitement maternel exclusif. L'introduction se fait le plus souvent sous forme de préparations pour nourrissons, mais les symptômes peuvent également apparaître lors de l'introduction de produits laitiers fermentés. Certains patients peuvent présenter des symptômes avant même l'introduction de l'alimentation artificielle expliqués par une sensibilisation via le lait maternel (51,116,117).

Plus de la moitié des enfants sujets à l'APLV vont rapidement développer des manifestations cliniques après les premières expositions au lait de vache, l'intervalle entre le premier contact et l'apparition des symptômes ne dépassant généralement pas une semaine, argument plutôt en faveur d'une hypersensibilité de type I. En général les réactions IgE-médiées surviennent dans les deux heures suivant la consommation du LV, souvent quelques minutes après l'ingestion, et presque toujours dans l'heure qui suit sa consommation bien qu'il existe des exceptions. Un délai allant jusqu'à 3 heures a été rapporté, notamment en présence de cofacteurs (118,119).

b. Histoire personnelle et familiale d'atopie

Outre les détails de la réaction, le clinicien doit s'intéresser à l'histoire personnelle et familiale d'atopie du patient, notamment la dermatite atopique, l'asthme ou la rhinite allergique et autres allergies alimentaires. L'eczéma, quel que soit son degré de sévérité clinique au cours de la petite enfance, constitue un facteur de risque important d'allergie alimentaire IgE-médiée (120). Des antécédents de maladies allergiques chez des membres de la famille au premier degré, diagnostiqués par un professionnel de santé, sont depuis longtemps reconnus comme un facteur de risque de maladie allergique. Il est également établi que des nourrissons sans antécédents familiaux peuvent développer des allergies, et globalement, les cas d'allergie sans antécédents familiaux sont plus nombreux que ceux avec antécédents (12,121).

c. Recherche de cofacteurs

La présence de cofacteurs est susceptible de faciliter la survenue de la réaction allergique et de moduler sa sévérité. Les infections virales, en particulier respiratoires, un asthme débutant, non contrôlé ou non diagnostiqué, la prise d'AINS, les traitements en cours ou passés, ainsi que les vaccinations antérieures, doivent être recherchés (119).

2.7.1.2 Examen clinique

Un examen clinique complet est indispensable, avec une attention particulière portée sur le développement staturo-pondéral, surtout chez les enfants allergiques à plusieurs aliments, ainsi que sur la recherche systématique d'autres maladies atopiques : asthme, rhino-conjonctivite allergique et dermatite atopique (51).

2.7.2 Tests diagnostiques

2.7.2.1 Détection des IgE spécifiques du lait de vache et de ses protéines

En complément d'une anamnèse ciblée et d'un examen clinique complet lorsqu'une APLV-IgE médiée est suspectée ; le clinicien peut avoir recours à des tests validés cliniquement afin d'étayer le diagnostic. Les tests couramment utilisés dans ce contexte sont le test cutané d'hypersensibilité immédiate (IHST) et le dosage des IgE sériques spécifiques anti-PLV (89).

a. Test cutané d'hypersensibilité immédiate (Prick test)

Le prick-test cutané (PT) est une méthode rapide, sûre, peu coûteuse et facile à réaliser, pour détecter la présence d'IgE spécifiques alimentaires fixées aux mastocytes cutanés. Bien que le prick test puisse être réalisé à tout âge, l'âge raisonnable pour sa fiabilité est à partir de 6 mois (51,122).

Le prick test doit idéalement être réalisé à distance d'une réaction allergique systémique, les antihistaminiques doivent être arrêtés au moins 5 jours avant le test, et les corticoïdes topiques ne doivent pas être appliqués sur le site prévu pour le test durant la semaine précédant le test.

Les sites de test cutané incluent le dos et la face antérieure de l'avant-bras (123). Le témoin positif (histamine) et négatif (solution saline) sont appliqués à une distance minimale de 2,5 cm les uns des autres (124). Une goutte d'extrait du lait de vache commercialisé ou frais est déposée sur la peau, puis une lancette est introduite à travers la goutte pour pénétrer la peau perpendiculairement. L'instrument est ensuite soulevé délicatement afin de créer une micro brèche dans l'épiderme (122) (Fig.7). L'utilisation de lait de vache frais semble plus fiable que celle d'extraits commerciaux et dans ce cas le test est dit (prick by prick) (51,125).

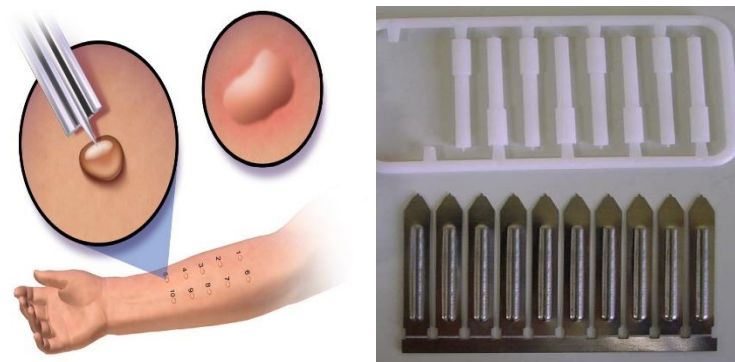


Figure 7. Technique du prick-test cutané (126).

Un PT positif se manifeste par une papule accompagnée d'un érythème qui apparaît au point d'introduction (119). La mesure du diamètre de la papule doit être effectuée dans les 15 à 20 minutes, un diamètre moyen ≥ 3 mm par rapport au témoin négatif est considéré comme positif (114). Cependant, un PT positif n'indique que la présence d'IgE spécifiques, sans présumer d'une réaction clinique réelle. Il peut donc s'agir d'une simple sensibilisation, sans allergie avérée.

b. Dosages des IgE spécifiques dirigées contre le lait de vache entier

La mesure des IgE spécifiques sériques anti-PLV (Laitentier) permet une évaluation objective et quantitative de la sensibilisation au lait de vache. Ce dosage permet de mettre en évidence la présence d'IgE spécifiques circulantes non fixées (119). Bien qu'il soit moins sensible et plus coûteux que le PT, le dosage des IgE spécifiques sériques peut être utile lorsque le PT n'est pas réalisable ou non disponible, ou pour suivre l'évolution d'une APLV dans le temps.

▪ Dosages unitaires d'IgE spécifiques dirigées contre le lait de vache entier

Ils présentent une bonne sensibilité et spécificité. Leur reproductibilité est satisfaisante. Trois méthodes quantitatives, automatisées et standardisées, sont disponibles et couramment utilisées : ImmunoCAP® (Thermo Fisher scientific), Immulite® (Siemens) et Hycor® (Hycor Biomedical). En l'absence de méthode de référence unique pour le dosage des IgE spécifiques, et en raison des variations possibles entre les techniques, seuls les résultats obtenus avec la même méthode peuvent être comparés au cours du suivi d'un patient sensibilisé (127).

Les résultats sont exprimés en KU/L, avec un seuil de positivité généralement fixé à 0,35 KU/L (51). Ce seuil est comparable à celui d'un SPT avec une papule ≥ 3 mm.

Les concentrations pour prédire une APLV dans les études publiées varient de 3,5 KU/L à 88,8 KU/L (128). On observe une corrélation entre l'augmentation du taux d'IgE spécifiques au lait de vache et la probabilité d'une réactivité clinique, mais il semble évident que des valeurs initialement élevées ou basses ne permettent pas de prédire chez qui ou quand la tolérance apparaîtra (51). Toutefois, de nombreux individus ayant des IgEs positives ne présentent aucune réaction clinique. Ce test a une faible sensibilité et une valeur prédictive négative réduite (4).

▪ La méthode microarray (ou biopuce allergénique)

C'est une méthode multiplex miniaturisée qui permet un dosage simultané de dizaine à plus de 100 IgE spécifiques d'une manière semi-quantitative à partir d'un tout petit volume de sérum (en général 20 à 50 μ L). Bien que moins précise que les dosages unitaires, peut être utile chez les patients présentant des profils de sensibilisation complexes (127). Ces techniques n'apportent aucun avantage clinique à ce jour (51).

▪ **Diagnostic moléculaire basé sur les composants allergéniques (CRD : Component-Resolved Diagnosis)**

Initialement proposé par Valenta il y a environ 20 ans. Le diagnostic moléculaire basé sur les composants allergéniques constitue un outil complémentaire dans l'évaluation de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée. Contrairement aux tests classiques fondés sur des extraits entiers de lait, le CRD permet de détecter les IgE spécifiques dirigées contre des protéines purifiées ou recombinantes du lait, telles que la caséine (Bos d 8), la β -lactoglobuline (Bos d 5) ou l' α -lactalbumine (Bos d 4) (129). Cette approche offre une meilleure précision diagnostique, notamment chez les patients présentant des sensibilisations multiples ou des profils cliniques atypiques, et permet une évaluation du risque et de la sévérité des accidents allergiques au lait de vache ainsi que la recherche de composants allergéniques croisés (119). En revanche, le recours au diagnostic moléculaire n'est pas recommandé lorsque l'histoire clinique est évocatrice d'une allergie IgE-médiée et que les tests cutanés (PT) ou les dosages d'IgE spécifiques au lait entier sont positifs (130).

2.7.2.2 Sensibilité et spécificité des tests diagnostiques

Plusieurs revues systématiques, recommandations et consensus internationaux se sont penchées sur l'évaluation de la sensibilité, la spécificité des prick tests (PT) et des IgE spécifiques du lait de vache selon l'âge et ont proposé l'utilisation de valeurs seuils pour poser le diagnostic de ce type d'allergie sans recourir à un test de provocation orale (TPO). Les résultats indiquent que les données disponibles sur la performance diagnostique de ces tests sont limitées, rendant leur interprétation difficile (16).

Dans le cadre de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée, les tests allergologiques présentent une bonne sensibilité mais une spécificité limitée. Les données rapportées indiquent une sensibilité de 87 % (75 à 94) et une spécificité de 48 % (36 à 59) pour les IgE spécifiques (IgEs), tandis que les tests cutanés par prick (PT) présentent une sensibilité de 88 % (76 à 94) et une spécificité de 68 % (56 à 77) (117). L'association des deux tests n'est pas considérée comme indispensable dans le cadre du bilan diagnostique. Il est important de noter que la taille de la papule au PT et l'intensité des IgEs ne sont pas corrélées à la sévérité clinique, mais à la probabilité d'une allergie clinique avérée (9,131,132). De ce fait, de nombreux auteurs ont tenté de définir des seuils diagnostiques pour la taille des papules ou les taux de IgEs permettant de prédire un test de provocation orale positif.

Selon les recommandations de la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI), chez un patient présentant une histoire clinique typique d'APLV, un diamètre de papule au SPT ≥ 3 mm et/ou un taux d'IgE spécifiques $\geq 0,35$ kU/L peuvent être considérés comme des seuils de positivité (4). Le Comité d'Allergie alimentaire de la Société Italienne de Pneumo-Allergologie et d'Immunologie Pédiatrique (SIAIP) a récemment publié une revue systématique qui a étudié la possibilité d'utiliser des seuils plus élevés associés à une meilleure spécificité et à une plus grande valeur prédictive positive (133) (Tableau 4). C'est pour ça l'histoire clinique reste primordiale et doit guider l'interprétation des résultats. Si la probabilité pré-test est élevée d'APLV IgE-médiée, le PT permettrait d'éviter le TPO chez 49 à 70 % des cas (134). Une papule ≥ 8 mm pour le lait de vache a une VPP de 95 % en cas de provocation orale ; la valeur prédictive négative (VPN) du PT est supérieure à 95 %. Un test négatif permet généralement d'exclure une allergie IgE-médiée (119), toutefois, une réaction clinique peut survenir malgré un test cutané négatif (89).

Tableau 4. Seuils diagnostiques des tests cutanés (prick-test) et des IgE spécifiques proposés dans la littérature pour le diagnostic de l'allergie aux protéines de vache médiée par les IgE.

	≤ 2 ans		Tout âge	
Prick-test (mm)				
Lait de vache (EC)	6 mm Sp100 %	Sporik,(135)	8 mm Sp 100 % 15 mm Vpp 90%	Sporik,(135) Kido,(136)
Lait de vache frais (prick-by-prick)	8 mm Sp 98%	Saarinen,(137)	9 mm Vpp 95 %	Onesimo,(138)
IgE sériques spécifiques (KU/L)				
Lait de vache frais (IgE sériques)	5 Vpp 95% Sp 98 %	Garcia-Ara, (139)	15 Vpp 95%	Sampson, (111)
	3,5 Sp 98 %	Saarinen, (137)	4,18 Vpp100 % Sp100%	Keskin, (132)
	0,7 Vpp 70% Sp 88%	Vanto, (133)	3 ,06 Sp 98%	Castro, (140)

EC : extrait commercial. **SP** : spécificité, **VPP** : valeur prédictive positive, **Prick-by-prick** : test cutané effectué directement avec l'aliment frais.

2.7.2.3 Nouvelles approches diagnostiques

a. Test d'activation des basophiles (BAT)

A également été appliqué au diagnostic des allergies au lait de vache, son utilisation en dehors de la recherche reste limitée. Il montre une spécificité supérieure et une meilleure valeur prédictive négative que les prick-tests ou les IgE spécifiques. Ce test est en cours d'introduction en pratique clinique, mais n'est pas encore largement disponible (16,141).

b. Dosages des IgE spécifiques dirigées contre des peptides allergéniques, le profilage épitopique et le test d'activation des mastocytes (MAT)

Ces tests ne disposent pas encore suffisamment de données pour être recommandés en pratique clinique de routine, mais sont prometteurs et méritent des recherches complémentaires (114).

c. Autres tests diagnostiques alternatifs

Ils ne sont actuellement pas recommandés dans le cadre du diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées, en raison de l'absence de fondement scientifique solide ainsi que d'une fiabilité et d'une reproductibilité jugées insuffisantes (4). Souvent onéreux, ces examens peuvent entraîner des régimes d'éviction injustifiés, avec un risque de conséquences nutritionnelles délétères. Parmi ces tests non validés, on retrouve notamment le dosage des IgG ou IgG4 spécifiques à un allergène, les tests de stimulation lymphocytaire, les tests de cytotoxicité, les tests de libération de médiateurs, ainsi que le test de provocation-neutralisation, la kinésiologie appliquée et l'analyse capillaire (89).

2.7.3 Test de provocation orale (TPO)

Le test de provocation orale (TPO) est un test essentiel de confirmation, lorsque le PT et/ou les IgE spécifiques ne permettent pas de conclure et que le soupçon clinique persiste, c'est un outil qui permet aussi de suivre l'évolution et la résolution des APLV IgE-médiées (134). Bien que le test de provocation orale en double aveugle contre placebo (DBPCFC) reste la référence diagnostique (gold standard) des allergies alimentaires, en réduisant à la fois le biais d'interprétation du clinicien et l'influence psychogène du patient, son utilisation demeure limitée à la recherche clinique en raison de sa complexité, de son coût élevé et du temps qu'il requiert. Le test de provocation orale ouvert ou en simple insu positif est généralement suffisant pour confirmer le diagnostic dans la majorité des cas. Cependant, un TPO en aveugle peut être nécessaire en cas de symptômes atypiques ou subjectifs (4).

Plusieurs revues ont décrit cette procédure, et des efforts sont en cours pour standardiser les protocoles et les matériaux utilisés lors du test (16).

2.7.3.1 Précautions préalables

Les médicaments susceptibles d'interférer avec l'évaluation clinique des symptômes (ex. : Antihistaminiques, bronchodilatateurs β -adrénergiques, corticoïdes) doivent être arrêtés avant le test (111). Il est également essentiel d'évaluer et de stabiliser les comorbidités, notamment un asthme, une urticaire ou un eczéma non contrôlé, ainsi que toute infection respiratoire aiguë. En effet, des études ont recensé 32 cas d'anaphylaxie alimentaire fatale, dont 97 % étaient associés à un asthme mal contrôlé. Ainsi, le contrôle optimal de l'asthme est une condition indispensable avant d'envisager un test de provocation orale (TPO), en raison du risque accru de réactions sévères (89).

2.7.3.2 Déroulement du test

L'anamnèse et les résultats de tests guideront la décision de pratiquer ou non un TPO. Il s'agit d'un test complexe, nécessitant des ressources importantes, tant du côté médical (médecin, personnel infirmier, infrastructure hospitalière) que familial (stress, anxiété) (16). Sa réalisation nécessite un clinicien expérimenté, apte à reconnaître et traiter rapidement une anaphylaxie dans un environnement hospitalier sous surveillance médicale spécialisée et disposant d'un matériel de réanimation. Ces recommandations sont celles de la section pédiatrique de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) (142). Un consentement éclairé doit être obtenu avant la réalisation du test, détaillant les bénéfices et risques. Le TPO consiste à administrer progressivement le lait sous surveillance médicale stricte, et à interrompre immédiatement en cas de symptômes, pour traiter sans délai. Le TPO peut se faire avec du lait frais ou du lait cuit. Le lait cuit, étant moins allergénique, est souvent utilisé en premier, car les réactions sont moins sévères et moins fréquentes. Le patient ingère d'abord de très petites quantités de lait de vache avec augmentation des doses toutes les 15 à 30 minutes, jusqu'à la fin du protocole ou l'apparition de symptômes. Le test de provocation orale doit être réalisé 2 à 3 heures après le dernier repas. La mise en place d'une voie veineuse périphérique n'est requise que dans certaines situations spécifiques, mais elle devient obligatoire en cas de risque identifié de réaction sévère ou systémique. Une surveillance médicale d'au moins 2 heures est recommandée après l'administration de la dernière dose, avec une prolongation possible selon l'évolution

clinique du patient (143). A la fin du test, une stratégie post-TPO doit être prévue, en fonction des résultats (89,119).

Différents protocoles peuvent être utilisés, avec des variations en termes de posologie (dose initiale et doses cumulées), de temps d'administration et de vitesse de progression des doses (134,143–145). L'un des protocoles les plus utilisés est celui proposé par la British Society for Allergy and Clinical Immunology (Société britannique d'allergie et d'immunologie clinique) (4).

2.7.3.3 Interprétation des résultats

Le TPO est dit positif dès l'apparition des premiers signes cliniques objectifs évidents, même des signes légers. Ou des symptômes subjectifs répétés au moins trois fois ou multiples atteignant plusieurs organes ou systèmes (Prurit, dysphagie, douleur abdominale, prostration, changement de comportement) (134).

Le TPO est dit négatif pour une réaction immédiate si l'enfant ingère le lait sans aucune réaction immédiate, toutefois, il est nécessaire d'attendre au moins 24 à 48 heures pour exclure la possibilité de réactions retardées (134).

Le TPO est dit non concluant lorsque le test est interrompu avant l'ingestion de la dose totale prévue (16).

2.7.4 Stratégies diagnostiques

Le diagnostic de l'APLV IgE-médiée est parfois problématique car aucun des symptômes n'est spécifique et le bilan allergologique peut être non concluant. Il doit se baser sur une méthodologie stricte, logique et rigoureuse. C'est un arbre décisionnel, qui débute par un interrogatoire minutieux, suivi d'une enquête catégorielle alimentaire sur un relevé de sept jours qui va orienter la réalisation des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques. Un diagnostic quasi certain repose sur une histoire clinique sans équivoque de symptômes allergiques après exposition au lait de vache, associée à une évidence de sensibilisation IgE. En revanche, si l'anamnèse est équivoque et les tests négatifs, ou si un test est positif mais sans histoire clinique convaincante, le TPO permet de lever l'incertitude diagnostique. Différentes guidelines internationales ont proposé des orientations diagnostiques visant à standardiser la démarche en cas de suspicion d'allergie alimentaire, notamment aux protéines de lait de vache (APLV) médiée par les IgE. Ces recommandations permettent

d'optimiser la précision diagnostique tout en limitant les recours inutiles aux tests de provocation orale.

- DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) propose une stratégie décisionnelle fondée sur la probabilité pré-test, c'est-à-dire l'estimation clinique initiale du risque d'APLV IgE-médiée, avant la réalisation des tests allergologiques (134) (Tableau 5).

Tableau 5. Utilisation des tests allergologiques selon la probabilité pré-test (DRACMA 2010) (134).

Probabilité pré-test	Contexte clinique typique	Rôle du prick-test (PT) et des IgE spécifiques	Indication du test de provocation orale (TPO)	Risques principaux
Élevée (≥ 80 %)	Réaction immédiate reproductible (urticaire, vomissement, anaphylaxie) dans les 2 h après ingestion de lait	Souvent positifs, mais peu utiles pour confirmer car le patient est très probablement allergique	TPO non indiqué si IgEs > 0,70 Ku/l TPO contre indiqué : si Anaphylaxie TPO recommandé si PTLV et IgEs négatifs	Le risque de faux positifs est de 5 à 6%.
Intermédiaire (30–70 %)	Symptômes compatibles mais non spécifiques (eczéma, wheezing, diarrhée non documentée)	PT ou IgEs seuls ne suffisent pas et non recommandés	TPO indispensable pour confirmer ou exclure l'APLV	Sur- ou sous-diagnostic si le TPO est omis
Faible (≤ 10 %)	Symptômes peu évocateurs (reflux, coliques, dermatite légère, érythème sans lien clair avec le lait).	PT négatif et/ou IgE négatifs < à 0,35 Ku/l fiables pour exclure l'APLV	TPO souvent non nécessaire si tests négatifs	Le risque de faux négatifs est de 2 à 4%

- La Société britannique d'allergologie et d'immunologie clinique (BSACI) a élaboré un algorithme fournissant une approche pratique pour le diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), reposant sur l'évaluation de l'histoire clinique et les résultats du prick-test aux protéines de lait de vache (PTLV) (4) (Figure 8).

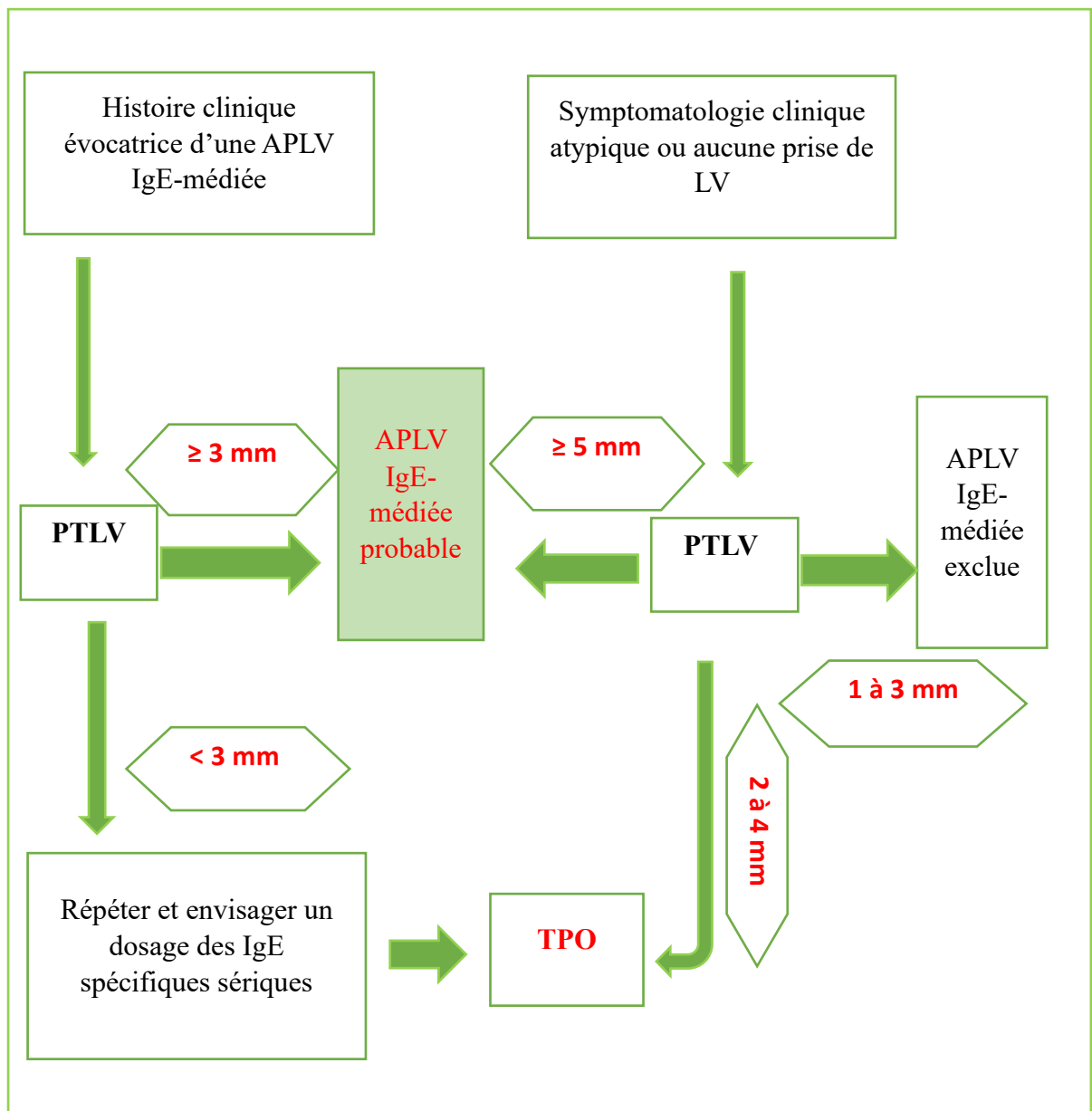


Figure 8. Algorithme du diagnostic de l'APLV IgE-médiée, fondé sur l'avis des experts et les données disponibles (BSACI 2014).

- L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) a proposé un algorithme indiquant la séquence recommandée des tests à réaliser pour étayer le diagnostic d'une allergie alimentaire IgE-médiée. Si les résultats du prick-test (PT) sont discordants avec l'histoire clinique, un dosage des IgE spécifiques dirigées contre les

extraits allergéniques peut être réalisé pour confirmer ou infirmer le diagnostic. La séquence des tests reflète une hiérarchisation dans la démarche diagnostique, sans pour autant signifier que l'ensemble des tests doit être systématiquement effectué (ce que suggèrent les lignes en pointillé) (Fig. 9) (114).

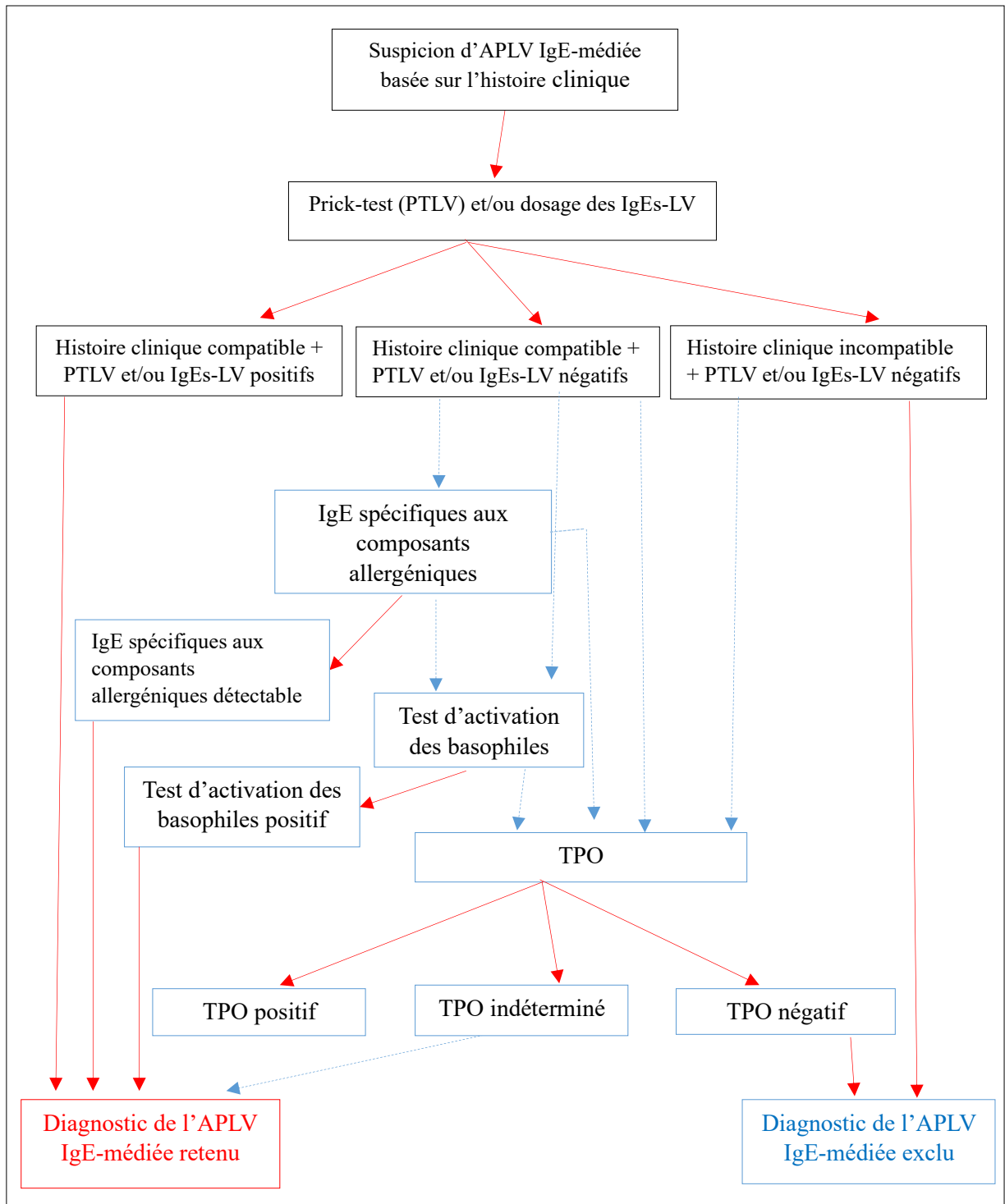


Figure 9. Algorithme de la séquence des tests pour le diagnostic d'une APLV IgE-médiée selon les recommandations de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).

2.8 Prise en charge de l'APLV IgE-médiée

2.8.1 Prise en charge diététique

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge efficace de l'APLV IgE-médiée repose sur l'éviction stricte des protéines de lait de vache (PLV) et la gestion rapide des accidents allergiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (117,146). Cette stratégie assure la disparition complète des symptômes cliniques en garantissant un apport nutritionnel adéquat et un traitement rapide en cas de réaction allergique ; mais peut s'avérer complexe, nécessitant la mobilisation de multiples intervenants. Cela inclut le patient , sa famille , les établissements scolaires, le milieu professionnel, ainsi que l'industrie agroalimentaire et les autorités sanitaires (141). Un diagnostic précis est indispensable, car un régime d'éviction non justifié peut altérer la croissance, détériorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, et générer des coûts économiques importants (51).

2.8.1.1 Prise en charge diététique avant la diversification alimentaire

a. Nourrissons exclusivement allaités au sein

L'allaitement maternel constitue le mode d'alimentation optimal pour le nourrisson, avec des bénéfices sur les plans sanitaire, social, économique et environnemental. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de vie et partiel jusqu'à 2 ans (147).

Les principales stratégies de prise en charge de l'APLV recommandées par les lignes directrices internationales consistent à poursuivre l'allaitement maternel (148).

Le recours à un régime d'exclusion du lait de vache chez la mère allaitante d'un nourrisson atteint d'APLV a longtemps fait l'objet de débats au sein des sociétés savantes, certaines le préconisent tandis que d'autres le déconseillent, en l'absence de preuves issues de revues systématiques (134,149) (Annexe 4).

Les besoins nutritionnels maternels au cours de l'allaitement sont accrus, marqués par une augmentation énergétique d'environ 2000 kJ/jour (soit environ 500 kcal/jour), un apport protéique supplémentaire de 1,1 g/kg/jour, un apport calcique de 1000 mg/j en plus des besoins en vitamines et minéraux (vitamines A, du groupe B, C, D, E et en zinc).

L'éviction du lait de vache et des produits laitiers chez la mère allaitante a un impact nutritionnel et sur sa qualité de vie. Elle entraîne non seulement la suppression des protéines

de lait de vache dans le lait maternel, mais également une réduction de certains facteurs immunitaires bénéfiques. L'étude d'Adams et al, a également mis en évidence une augmentation du remodelage osseux chez des mères allaitantes suivant un régime sans produits laitiers, malgré une supplémentation en calcium (150).

Les recommandations actuelles de pratique clinique ne préconisent pas l'éviction systématique des protéines de lait de vache dans l'alimentation maternelle en cas d'APLV IgE-médiée chez le nourrisson exclusivement allaité, sauf si des symptômes sont observés en lien avec l'allaitement (12,146,151). Il est essentiel d'évaluer les données disponibles concernant l'intérêt ou non d'un régime d'éviction du lait de vache chez la mère allaitante avec une approche individualisée (148,150) (Annexe 4).

Si une éviction du lait de vache est recommandée à une mère allaitante dont le nourrisson présente une APLV IgE-médiée via lait de mère, il est indispensable qu'elle bénéficie d'une évaluation diététique afin de garantir l'équilibre nutritionnel du régime et de prescrire les suppléments nécessaires. Pour cela, la mère doit prendre une supplémentation en calcium de 1000 mg/jour, et vitamine D de 400 UI/jour (12,152).

b. Nourrissons recevant des formules infantiles à base de lait de vache ou alimentation mixte

Le Comité de gastro-entérologie de l'ESPGHAN ainsi que les recommandations de la BSACI, publiés respectivement en 2012 et 2014, recommandaient l'utilisation de préparations spécialisées de substitution dans les cas où l'allaitement maternel n'était pas possible (4,11).

▪ Description générale des préparations spécialisées de substitution

Ces préparations sont des formules tolérées par au moins 90 % des patients atteints d'APLV (149). Elles sont fabriquées de manière à dégrader les protéines intactes ou à ne pas contenir ces allergènes, et sont donc considérées comme des alternatives au lait de vache entier.

Ces formules doivent respecter les normes nutritionnelles fixées pour les préparations infantiles standards, pour répondre aux exigences nutritionnelles nécessaires chez le nourrisson. Des différences existent cependant quant à l'ajout de lactose, de prébiotiques, d'oligosaccharides, de probiotiques et symbiotiques, dont l'objectif de favoriser un microbiote intestinal se rapprochant de celui des nourrissons allaités et de soutenir l'acquisition de la tolérance (146).

Les préparations spécialisées de substitution se divisent en plusieurs catégories (Tableau 6) : les formules à base de protéines de lait de vache fortement hydrolysées (lactosérum et/ou caséine), les formules à base de soja (non hydrolysées), les formules à base de riz (hydrolysées totalement ou partiellement) et les formules à base d'acides aminés (Tableau.6) (93,146).

Tableau 6. Substituts de formules infantiles utilisés dans la prise en charge de l'APLV (146).

Type de formule	Caractéristiques
Formule à base de lait de vache fortement hydrolysé (eHF)	À base de protéines de lait de vache hydrolysées (réduction de l'allergénicité)
Formule à base d'acides aminés (AAF)	Contient uniquement des acides aminés issus de sources non laitières (sans peptides)
Formule à base de Soja (SF)	Protéines de soja structurellement différentes des protéines du lait de vache
Hydrolysats de riz (partiellement ou fortement hydrolysés) (HRF)	Alternative végétale, dérivée du riz, adaptée dans certaines APLV

▪ **Types de substituts de formules infantiles utilisés dans la prise en charge de l'APLV**

a. Formules extensivement hydrolysées (eHF)

Les formules extensivement hydrolysées (eHF) sont obtenues par plusieurs procédés industriels combinant une hydrolyse enzymatique des PLV suivie d'une ultrafiltration afin de réduire l'immunogénicité en fragmentant les protéines. Ces préparations ne contiennent aucun peptide d'une masse moléculaire de plus de 3000 Da (149). Les préparations fortement hydrolysées étaient bien tolérées par la majorité des nourrissons et suffisamment nutritives pour leur croissance, mais le goût désagréable, le coût et le risque d'anaphylaxie peuvent compliquer leur utilisation et dans ce cas d'autres types de laits de substitution peuvent être utilisés (153).

Actuellement, seules les formules à base de caséine ou de lactosérum ont été commercialisées. Aucune formule mixte (caséine / lactosérum) n'est disponible. Les deux

types de formules ont été considérés équivalents et regroupés sous le terme commun (eHF), aucune différence d'effet n'a été objectivée entre les 2 types de lait (154) .

En Algérie, seul l'hydrolysate extensif de lactosérum est inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables sur prescription médicale, procurables uniquement en pharmacie. Le taux de remboursement par boîte est fixé par la sécurité sociale.

b. Formules infantiles à base de soja

Une autre option pour la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est l'utilisation de formules infantiles à base de soja qui représentent une source nutritionnelle de substitution couramment utilisée. Les formules à base de soja (FS) contiennent des protéines de soja intactes complètement différentes de celles dérivées du lait de vache (154). Elles sont généralement bien tolérées chez la majorité des nourrissons présentant une APLV IgE-médiée, et reconnues par leur acceptabilité et leur coût faible, qui constitue également une option plus économique, particulièrement adaptée aux pays à faibles ressources.

Les formules à base de soja actuellement disponibles sont enrichies en acides aminés (méthionine, taurine, carnitine), ainsi qu'en fer, zinc, calcium et phosphore. Elles contiennent également du phytate, de l'aluminium et des isoflavones phyto-estrogéniques, la teneur en ces composants a considérablement diminué au fil des dernières décennies. Malgré les effets défavorables observés dans les modèles animaux, les données disponibles indiquent que l'usage des formules infantiles modernes à base de soja ne semble pas associé à des effets délétères sur le développement humain (154,155).

La co-allergie entre le lait de vache et le soja peut exister. Les enfants présentant une APLV IgE-médiée sont plus susceptibles de tolérer la formule au soja que ceux ayant une forme non IgE-médiée (93).

Les nouvelles recommandations de La Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques (ESPGHAN) envisagent la formule infantile à base de soja comme une option thérapeutique alternative lorsque les autres laits de régimes ne sont pas envisageables dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) chez les enfants allergiques de plus de 06 mois dans certains pays pour des raisons culturelles, économiques et pour leur meilleure palatabilité (12).

c. Formules à base de riz hydrolysé (HRF)

Les préparations à base de riz hydrolysé sont utilisées en Europe depuis des décennies mais ne sont pas disponibles dans de nombreux pays (153). Les protéines de riz y sont partiellement ou totalement hydrolysées, de manière analogue aux formules à base de protéines de lait de vache hydrolysées. Les données issues des essais cliniques publiés montrent que les HRF sont sûrs et bien tolérés, permettant une croissance satisfaisante, y compris en cas d'allergie associée aux protéines de soja (25,156). Dans une étude multicentrique auprès de 100 nourrissons ayant une APLV confirmée. Fiocchi et al n'ont objectivé aucune réactivité clinique croisée du LV avec le lait hydrolysé de riz, malgré 4% des enfants allergiques au LV avaient un prick test au riz positif. Ce qui indique que l'hydrolyse des protéines de riz modifie leurs propriétés allergéniques (157).

d. Formules à base d'acides aminés (AAF)

Les formules à base d'acides aminés (AAF), comme leur nom l'indique, ne contiennent que des acides aminés libres sans protéine ni peptide, avec une allergénicité extrêmement réduite, d'où l'indication en cas d'allergie sévère ; d'anaphylaxie ou d'allergie aux hydrolysats extensifs de LV(154). Il a été démontré que l'utilisation des préparations à base d'acides aminés permettent d'assurer une croissance adéquate chez les nourrissons atteints d'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée, avec un taux de tolérance de 100 %. Toutefois, leur principal inconvénient réside dans leur coût élevé et leur goût, ce qui peut entraîner un refus de prise chez certains nourrissons (153).

e. Formules spécialisées de substitution supplémentées en probiotiques

Selon des études. L'ajout du *Lactobacillus Rhamnosus GG* à une formule hydrolysée permettait de réduire l'incidence d'autres allergies et de favoriser le développement de la tolérance orale chez les enfants atteints d'APLV IgE-médiée (158,159).

▪ Prises en charge inappropriées

a. Formules partiellement hydrolysées

L'Académie Américaine de Pédiatrie définit les formules partiellement hydrolysées comme contenant une proportion réduite de peptides, avec un poids moléculaire supérieur à 5 000 Da (149). Ces formules ne doivent pas être utilisées dans le traitement d'une APLV suspectée ou confirmée car il a été démontré qu'une réactivité croisée se produisait chez environ 50 % des nourrissons ayant une APLV (153).

b. Laits d'autres mammifères

L'utilisation d'autres préparations à base de lait non modifié provenant d'autres espèces de mammifères (chèvre, brebis, jument etc.) n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'APLV en raison d'un fort taux de réactivité croisée en raison de la forte homologie moléculaire avec les protéines de LV et des préoccupations nutritionnelles (97,146). En revanche, le lait de jument, d'ânesse ou de chamelle peut être toléré chez certains individus ; ils présentent une composition protéique structurellement plus proche de celle du lait humain mais restent coûteux et non adaptés sur le plan nutritionnel (12,94).

c. Boissons végétales

Aucune autre boisson végétale à base de légumineuses (amande, noix de coco, noisette, avoine, pomme de terre, riz ou soja) contenant des protéines intactes n'est recommandées car aucune d'entre elles n'a été testée chez les nourrissons et les enfants présentant une APLV en raison de leurs carences nutritionnelles importantes comparées au lait de vache (12,93).

▪ Indications de prescription des laits de substitution dans l'APLV IgE-médiée

Une revue systématique publiée par Bognani et al. en 2024 a permis d'analyser les données issues de 14 essais randomisés contrôlés et 7 études non randomisées. Cette analyse n'a pas mis en évidence une supériorité constante et nette d'une formule de substitution par rapport à une autre (154).

Selon les recommandations publiées, la Formule à base de protéines de lait extensivement hydrolysées (lactosérum ou caséine) est indiquée en première intention pour les nourrissons suspectés d'APLV IgE-médiée dans sa forme légère à modérée et à faible risque anaphylactique, en raison de leur disponibilité mondiale plus large. Toutefois, en raison de leur saveur désagréable, certains enfants peuvent refuser d'en consommer. Dans ce cas, une formule à base de riz (RF) est recommandée en première intention (4,8).

Les formules à base d'acides aminés (AAF) sont généralement recommandées en première intention chez les nourrissons à grand risque d'anaphylaxie et en seconde intention chez les nourrissons de moins de 6 mois, en cas d'échec ou d'intolérance aux formules fortement hydrolysées. Ses indications incluent notamment les cas de poly allergie alimentaire, d'eczéma atopique sévère, ainsi que les nourrissons à risque nutritionnel (4,8).

Les formules à base de protéines de soja (SF) peuvent être envisagées en troisième intention, chez les nourrissons de plus de 6 mois, en cas de non disponibilité, de contre-indication des autres formules ou pour des considérations économiques (4,12).

Les nouvelles recommandations ont élargi le spectre des options thérapeutiques, en abordant notamment l'ajout de probiotiques aux formules, en utilisant des formules à base de caséine extensivement hydrolysée contenant du *Lactobacillus Rhamnosus GG* (LGG) si elles sont disponibles (8).

En l'absence de preuves solides permettant de privilégier une formule plutôt qu'une autre dans la prise en charge de l'APLV IgE-médiée, le choix final du substitut doit rester individualisé et recommandé au cas par cas, guidé par la présentation clinique, la composition, la tolérance digestive et la croissance ainsi que la disponibilité et le coût (politiques de remboursement) (8,11) (Tableau.7).

Tableau 7. Différents types de lait de substitution utilisés dans la prise en charge de l'APLV en Algérie.

Nom commercial	Type de formule	Indications	Tolérance	Prix / Remboursement CNAS/CASOS
Peptijunior (Aptamil)	LV fortement hydrolysé (lactosérum)	APLV légère à modérée	Goût désagréable (amer/métallique)	1155.00 DA Remboursable
Allernova (Novalac)	LV fortement hydrolysé (caséine + amidon)	APLV avec RGO	Bien toléré	2350.00 DA Non remboursable
Modilac riz (Modilac)	Formule à base de riz hydrolysé	Echec à l'eHF (allergie, refus, non disponibilité)	Bien toléré	2000.00 DA Non remboursable
Biomil Soy (Biomil)	Formule à base soja	Echec à l'eHF, Niveau socio-économique bas	Bien toléré	1050.00 DA Non remboursable
Neocate (Nutricia)	Formule à base d'acides aminés libres	Anaphylaxie, Échec à eHF, Multi-allergies alimentaires	Goût désagréable	≈ 8 562.00 DA Prescription spécialisée hospitalière

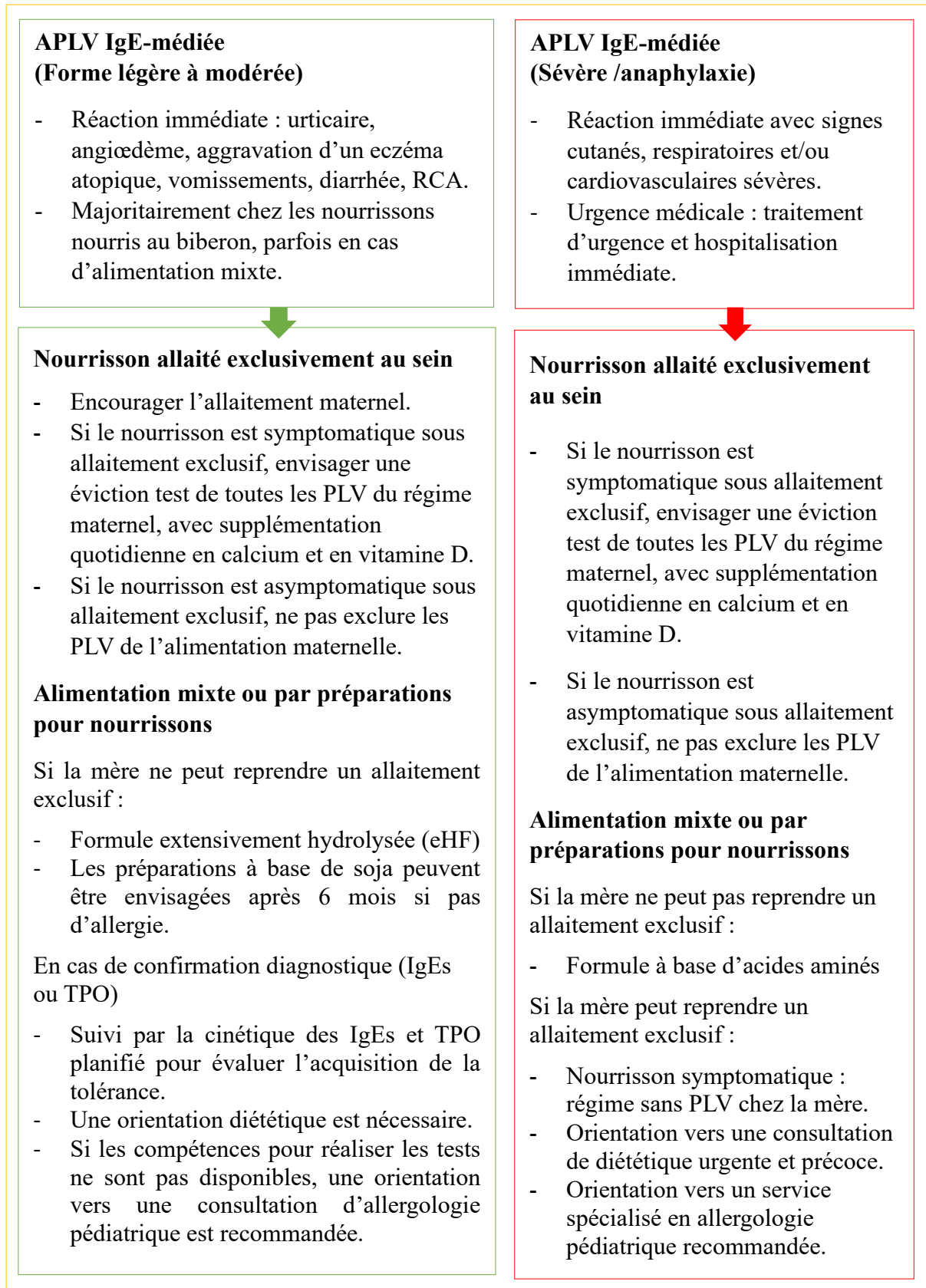


Figure 10. Prise en charge de l'APLV IgE-médiée au cours de la première année de vie selon IMAP (International Milk Allergy in Primary Care guidelines, 2019).

2.8.1.2. Prise en charge diététique après la diversification alimentaire

En plus de l'éviction du lait de vache, la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) repose aussi sur l'éviction stricte des aliments contenant des protéines de lait de vache, selon une stratégie d'éviction individualisée.

a. Aliments à exclure du régime alimentaire

Il existe une liste non exhaustive d'aliments à éviter en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, incluant non seulement les produits laitiers évidents, mais également de nombreux produits transformés pouvant contenir des protéines de lait sous des formes cachées. Même en faibles quantités, ces aliments exposent les enfants allergiques à un risque de réaction (146) (Annexe 5).

b. Supplémentation en micronutriments

Tous les enfants suivant un régime d'éviction des produits laitiers doivent bénéficier d'une évaluation nutritionnelle par un diététicien pédiatrique.

Les laits de substitution utilisés dans la prise en charge de l'APLV améliorent la qualité nutritionnelle du régime d'éviction, en apportant notamment des quantités adéquates de vitamine D, vitamine E, énergie, protéines, calcium, fer et zinc. Donc une supplémentation en calcium (ainsi qu'en phosphore et en vitamine D) n'est généralement pas nécessaire si les nourrissons consommant des quantités suffisantes de ces formules spécialisées. Entre 6 et 12 mois, si la consommation est inférieure à 500 ml/jour, ou si l'enfant ne développe pas la tolérance au-delà de 1 an, une supplémentation en calcium est nécessaire pendant toute la durée du régime d'éviction (12).

En dehors des produits laitiers, il existe des aliments riches en calcium, notamment les oléagineux, graines, légumineuses, ainsi que les fruits de mer, poissons en conserve et céréales enrichies en calcium (4). L'absorption du calcium est réduite (de 30–40 % à seulement 10–15 %) en cas de carence en vitamine D associée, intérêt d'une supplémentation en vitamine D associée au calcium (12).

2.8.2 Prise en charge pharmacologique

2.8.2.1 Les médicaments dans l'anaphylaxie

a. L'adrénaline

Les recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) positionnent l'adrénaline comme le traitement de première intention dans la prise en charge de l'anaphylaxie tant en milieu extrahospitalier (Auto-injecteur) qu'en milieu hospitalier (160).

L'adrénaline est un sympathomimétique à action directe dont les diverses propriétés contribuent à renverser le processus anaphylactique et à améliorer successivement les effets cutanés, respiratoires et cardiovasculaires. Les actions alpha adrénergiques de l'adrénaline induisent une vasoconstriction périphérique, ce qui permet de corriger l'hypotension et l'œdème des muqueuses. Les béta1-adrénergiques ont des effets chronotropes et inotropes positifs sur le cœur, tandis que les béta2-adrénergiques provoquent une bronchodilatation et une réduction de la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes et les basophiles (2,161).

La voie d'administration de référence de l'adrénaline dans l'anaphylaxie est la voie intramusculaire (IM) au niveau de la partie moyenne de la face antéro-latérale de la cuisse en raison d'une meilleure pharmacocinétique, de son accessibilité et du risque de complication très réduit.

L'Adrénaline intramusculaire doit être administrée à la posologie de 0,01 mg/kg (dose maximale totale de 0,3 mg) avec une concentration 1 mg/ml. Certains patients dont les symptômes persistent peuvent avoir besoin de doses répétées toutes les 5 à 15 mn avec une surveillance attentive de la réponse au traitement par une réévaluation fréquente des signes vitaux et de l'état clinique du patient (162). 16 à 35 % des réactions anaphylactiques nécessitent l'administration de plusieurs doses d'adrénaline (2).

Les patients nécessitant des administrations intramusculaires répétées d'adrénaline peuvent bénéficier d'une perfusion continue. La posologie recommandée varie de 0,75 à 1,5 µg/kg/min, avec une dilution possible au 1/1 000, 1/10 000 voire 1/100 000, dans le but de réduire les effets indésirables liés à l'administration intraveineuse. Ce mode d'administration est strictement réservé aux services de soins intensifs, sous la supervision de médecins réanimateurs expérimentés dans l'utilisation des vasopresseurs (160).

L'administration sous-cutanée ou inhalée d'adrénaline n'est pas recommandée dans le traitement de l'anaphylaxie, sauf pour le stridor lié à un œdème laryngé, pour lequel une nébulisation d'adrénaline (2 à 5) ml à la concentration de 1 mg/ml peut être utilisée en complément de l'adrénaline intramusculaire (160).

Il n'existe aucune contre-indication absolue à l'administration d'adrénaline en cas d'anaphylaxie ; ses bénéfices sont supérieurs aux risques. 1 à 10% des patients peuvent avoir des effets indésirables ressentis brièvement après l'injection à type de palpitations, pâleur, sueurs, nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, tremblements, anxiété et dyspnée. Ses effets ne doivent pas constituer un frein à sa prescription ni à son administration précoce. Dans certains cas d'anaphylaxie, l'adrénaline peut rester inefficace, ces tableaux réfractaires sont dus à un retard d'utilisation de l'adrénaline , au sous-dosage de l'adrénaline, au dépassement de la date de péremption et/ou aux interactions médicamenteuses possibles (2,163).

Les données disponibles indiquent que l'administration précoce d'adrénaline dans l'anaphylaxie améliore les résultats cliniques, en réduisant notamment le risque de réaction biphasique et la nécessité d'hospitalisation. L'adrénaline doit donc être injectée dès les premiers signes ou symptômes d'une anaphylaxie suspectée ; Cependant, l'administration préventive chez un patient asymptomatique n'a pas démontré d'efficacité pour prévenir l'anaphylaxie (32).

b. Traitements de deuxième intention

▪ Position de sécurité et Oxygénothérapie

Les patients présentant une anaphylaxie doivent être maintenus immobiles et positionnés en fonction de leurs signes cliniques. Un oxygène à haut débit doit être administré par masque facial (160).

▪ Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire est recommandé comme traitement de première intention ou de seconde intention chez les patients présentant des signes de défaillance circulatoire. Un premier bolus de 20 ml/kg de soluté cristalloïdes (solution saline) peut être administré, puis les volumes seront ajustés en fonction de la réponse clinique (160).

▪ Bêta2 mimétiques

Les β_2 -agonistes inhalés à action rapide sont des médicaments de seconde intention pouvant être utilisés pour traiter les symptômes des voies respiratoires inférieures, tels que le bronchospasme, la dyspnée ou les sifflements respiratoires. Ils peuvent être proposés par voie inhalée (préférée) ou par voie intraveineuse. La posologie recommandée est 2 à 12

bouffées via un inhalateur-doseur avec chambre d'inhalation, 2 à 5 mg dilués dans 3 ml de sérum physiologique en nébulisation ou 0,1 à 0,4 mg par voie intraveineuse (162).

c. Médicaments de troisième intention

▪ Antihistaminiques (Anti H1 et anti H2)

Les antihistaminiques systémiques sont des médicaments utilisés de seconde ou de 3^{ème} ligne dans la prise en charge de l'anaphylaxie ; dont l'objectif est de soulager les signes cutanéomuqueux et de prévenir les réactions biphasiques. Ils peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse chez les patients classés grade II ou plus, et uniquement après administration d'adrénaline. Chez les patients de grade I, ils peuvent être administrés par voie orale. L'association d'antihistaminiques H1 et H2 peut offrir un bénéfice supplémentaire par rapport aux H1 seuls dans le soulagement des manifestations cutanées des réactions allergiques aiguës (2).

▪ Corticoïdes

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés comme médicaments de troisième intention. Ils sont administrés par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse, ou même en nébulisation (Tableau.8) ; ils pourraient réduire le risque d'anaphylaxie biphasique ou prolongée notamment chez les patients présentant des manifestations respiratoires de type asthmatique. L'administration de corticoïdes ne doit pas retarder l'injection d'adrénaline (162). Les données récentes tendent à montrer que les glucocorticoïdes n'apporteraient aucun bénéfice en phase aiguë d'anaphylaxie, leur utilisation systématique devient donc controversée (164).

Une méta-analyse de 12 études cas-témoins a suggéré que les glucocorticoïdes pourraient légèrement réduire le risque d'anaphylaxie biphasique, l'hypotension en post-anaphylaxie aux urgences et le besoin d'administrer de l'adrénaline après le jour de survenue de l'anaphylaxie (162).

Tableau 8. Dosage et mode d'administration des corticostéroïdes dans l'anaphylaxie (162).

	Voie d'administration	Dose recommandée	Dose maximale
Hydrocortisone	IV/IM	2–4 mg/kg	100 mg
Méthylprednisolone	IV/IM	1–2 mg/kg	50 mg
Dexaméthasone	IV/IM	0.1–0.4 mg/kg	

▪ Autres traitements potentiels (Le glucagon)

L'administration parentérale de glucagon peut être indiquée chez les patients présentant une anaphylaxie ne répondant pas de manière optimale à l'adrénaline, en particulier chez les enfants traités par les bêtabloquants (160).

2.8.2.2 Prise en charge de l'anaphylaxie en milieu hospitalier

Les recommandations de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie clinique (EAACI) proposent un algorithme de traitement de l'anaphylaxie identique pour l'enfant et l'adulte (Fig.11) (160).

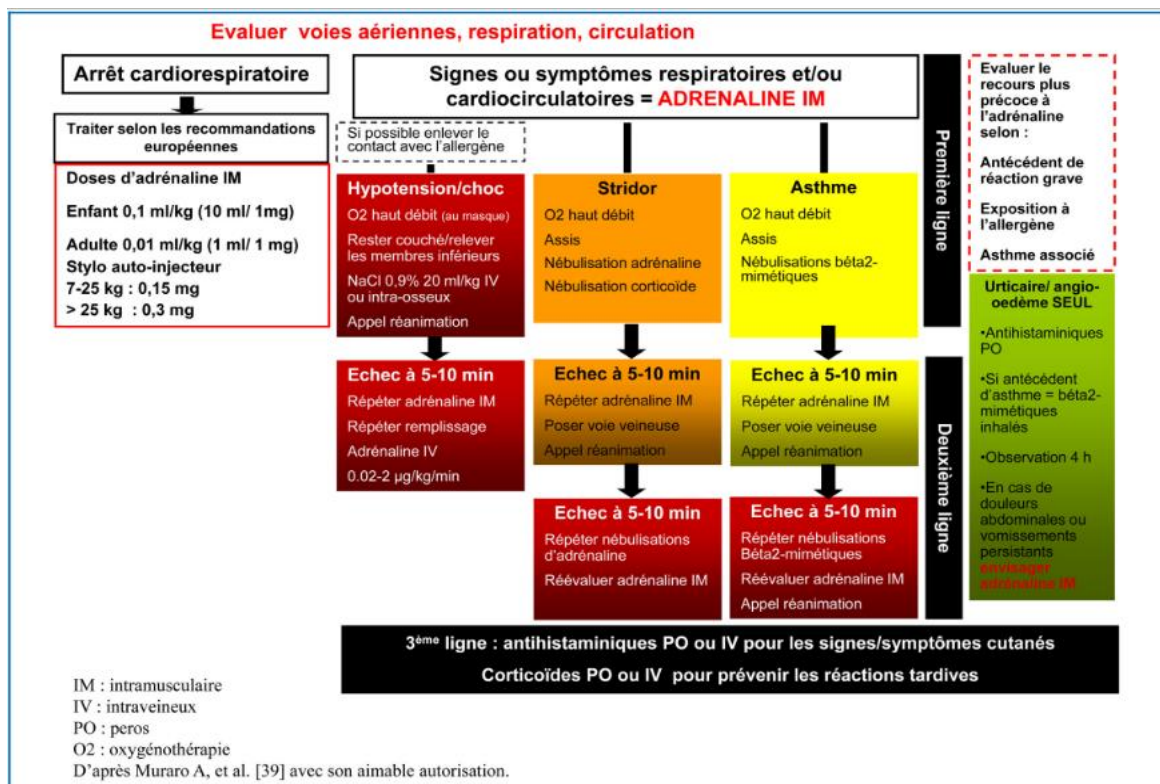


Figure 11. Algorithme décisionnel de la prise en charge de l'anaphylaxie chez l'enfant selon les recommandations européennes d'après Muraro et al (160).

2.8.3 Éducation thérapeutique (ETP) et prévention secondaire

2.8.3.1 Éviction stricte des protéines de lait de vache

L'éviction du lait de l'alimentation est une tâche difficile, complexe, coûteuse et source d'anxiété pour les familles, rendant essentielle l'éducation complète et répétée avec un accompagnement nutritionnel de l'enfant et sa famille idéalement par un diététicien diplômé. Cette éducation doit s'étendre à tous les aidants et à toutes les situations. L'éducation

parentale doit inclure des exemples d'aliments interdits, des suggestions de substituts adaptés (134,165).

L'un des axes fondamentaux de l'éducation thérapeutique dans l'APLV IgE-médiée repose sur l'apprentissage de la lecture rigoureuse des étiquettes alimentaires. Le lait est considéré comme un allergène majeur dans la plupart des pays. Il doit obligatoirement être mentionné clairement sur les produits préemballés et dans la liste des ingrédients, généralement en gras, majuscules ou avec la mention "contient : lait". Toutefois, les parents doivent être formés à identifier les termes cachés signalant la présence de protéines de lait de vache dans l'alimentation (Caséine, Caséinate de calcium, Lactosérum, Lactoglobuline, Lactalbumine, Protéines du lait, Extraits protéiques du lait...) (146).

2.8.3.2 Gestion de l'accident allergique et de l'anaphylaxie

L'éducation thérapeutique et la prise en charge de l'anaphylaxie doivent être personnalisées, en fonction de l'histoire clinique du patient et de sa présentation, en tenant compte de son âge, de ses comorbidités, de ses traitements concomitants et des facteurs déclenchants identifiés. Pour une auto-prise en charge précoce, il est essentiel d'éduquer les patients sur les risques liés à l'anaphylaxie et sur la manière de traiter une éventuelle récurrence.

a. Plan d'action individualisé (PAI)

Un protocole d'urgence individualisé pour la prise en charge des réactions allergiques liées à une exposition accidentelle doit être rédigé par un professionnel de santé et mis à disposition de toutes les personnes concernées : parents, nourrices, enseignants, personnel de crèche, employeurs, etc. Le PAI indique comment reconnaître les symptômes et quand et comment traiter avant d'appeler immédiatement les secours médicaux (164).

b. Trousse d'urgence

La mise à disposition d'une trousse d'urgence, accompagnée d'un plan d'action écrit, constitue une mesure clé dans la prévention des complications graves. Cette trousse permet aux familles, aux personnels encadrants et aux soignants de réagir rapidement en cas d'ingestion accidentelle. Le contenu de la trousse d'urgence est individualisé en fonction de l'évaluation allergologique, en plus des antihistaminiques, la trousse peut inclure des β 2-mimétiques en cas de manifestations respiratoires obstructives (166).

Le dispositif d'adrénaline auto-injectable (EAI) doit être privilégié pour le traitement de l'anaphylaxie hors du milieu hospitalier ou du service d'urgence et de réanimation. Il est

indiqué en cas de risque identifié de réaction sévère, notamment chez les patients présentant un terrain allergique particulier. Cette prescription s'accompagne d'une formation de l'enfant, de son entourage et/ou du personnel enseignant afin qu'ils sachent quand et comment utiliser le kit d'adrénaline auto-injectable (2).

Plusieurs EAI sont disponibles sur le marché mondial non encore disponibles en Algérie ; leur posologie, longueur de l'aiguille, coût, accessibilité et les préférences du patient doivent être pris en compte.

Aux États-Unis, les dosages disponibles sont le 0,3 mg pour les patients ≥ 30 kg, le 0,15 mg pour les patients entre 15 et 30 kg, et le 0,1 mg pour les patients entre 7,5 et 15 kg (32). En France, des stylos EAI préremplis sont disponibles à deux posologies différentes, le 0,15 mg pour les patients entre 7,5 kg et 25kg et le 0,3 mg pour les enfants de plus de 25 kg. À ce jour, aucun stylo EAI n'est adapté pour les enfants de moins de 7,5 kg. Toutefois, les experts préconisent l'utilisation d'un stylo EAI dosé à 0,15 mg (2,32). Ces recommandations hors autorisation de mise sur le marché (AMM) s'appuient sur des avis d'experts en l'absence d'étude de qualité (32,167).

Même si l'on reconnaît que ces dispositifs ne sont pas disponibles dans certaines régions. Il est donc nécessaire d'expliquer au patient quand et comment utiliser l'adrénaline, soit à l'aide d'un auto-injecteur, soit à l'aide des seringues préremplies ou des flacons d'adrénaline (Tableau.9).

Tableau 9. Indications de prescription d'adrénaline auto-injectable dans l'APLV IgE-médiée selon les recommandations européennes (2014).

Indications absolues	Indications relatives
<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie et choc anaphylactique - Angioœdème laryngé - Bronchospasme sévère - Urticaire généralisée 	<ul style="list-style-type: none"> - APLV IgE-médiée survenant sur un terrain particulier : (Un asthme modéré à sévère non contrôlé, Syndrome des allergies alimentaires multiples, Mastocytose confirmée). - Réaction allergique légère à modérée liée à des traces de lait. - APLV IgE-médiée chez l'adolescent. - Éloignement d'une structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à l'ingestion de lait de vache.

2.9 Conséquences sur la santé de l'enfant et la qualité de vie

2.9.1 Développement staturo-pondéral

De nombreuses études ont montré un impact négatif de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) sur la croissance staturo-pondérale des enfants. Qui peut survenir avant le diagnostic et/ou au cours du régime d'éviction (147). Bien que la majorité des études aient attribué le retard de croissance observé dans l'APLV principalement à des carences nutritionnelles (en énergie, protéines, calcium et vitamine D), il est important de souligner que les protéines de lait ont été associées à une élévation des concentrations sériques d'IGF-1, facteur clé dans la régulation de la croissance (168).

Des retards de croissance ont été rapportés dans plusieurs études (Finlande, Norvège, États-Unis, Italie, Brésil, Pays-Bas), avec des taux élevés d'insuffisance pondérale, de retard statural et de dénutrition (12,147).

Ces résultats ont été confirmés par les recommandations internationales récentes. Qui reconnaissent toutes un risque accru de retard staturo-pondéral, surtout en cas de régime d'éviction prolongé, de multiples allergies alimentaires associées, ainsi que des substitutions nutritionnelles inadaptées et recommandent une surveillance nutritionnelle étroite pour prévenir les carences et assurer un bon développement (146).

2.9.2 Carences en micronutriments

Les enfants suivant un régime d'éviction, quel qu'il soit, présentent un risque accru de carences nutritionnelles. La carence en calcium et en vitamine D est la plus fréquemment décrite dans le cadre de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), mais plusieurs études ont également mis en évidence des carences concernant les apports en iode, en fer, en phosphate, en magnésium et en zinc qui jouent un rôle essentiel en tant que cofacteurs dans la croissance. Leur déficit est difficile à suspecter, ce qui peut nécessiter des bilans nutritionnels biologiques ciblés (146).

2.9.3 Conséquences psychosociales, économiques et sur la qualité de vie

L'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée a un impact important sur la qualité de vie des enfants affectés et de leur entourage familial. Elle impose une charge psychosociale et économique importante aux familles du fait de la crainte de réactions lors d'ingestions accidentelles et des limitations sociales (169). Les parents doivent souvent faire face à des coûts immatériels, incluant le stress psychologique et l'anxiété, ainsi que des dépenses

directes considérables. Des études menées dans diverses régions du monde ont évalué l'impact économique et le rapport coût-efficacité des différentes formules infantiles utilisées dans la prise en charge de l'APLV (170). Dans une large étude de cohorte comparative menée en 2020 par Cawood et al. incluant 6998 enfants, l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) en association avec ses comorbidités, s'est révélée être responsable d'une charge médico-économique importante, tant pour les systèmes de santé que pour les familles (171).

2.10 Histoire naturelle de l'APLV IgE-médiée

2.10.1 Acquisition de tolérance et facteurs prédictifs de pronostic

La résolution de l'allergie au lait de vache IgE-médiée est fréquente mais avec une certaine hétérogénéité dans les taux estimés et une variabilité importante selon les études publiées dans la littérature.

L'évolution sous un régime d'éviction est plutôt favorable. 57 % des enfants acquièrent une tolérance au LV avant l'âge de 2 ans (5,172). La rémission est parfois lente et incomplète (173). De nombreux facteurs ont été associés à l'évolution naturelle de cette allergie, tant en ce qui concerne le développement de la tolérance que la persistance. L'identification précoce des patients chez qui l'APLV est susceptible de persister permettrait au clinicien de mieux identifier le moment et la manière de réintroduire les protéines de lait de vache (PLV) (50).

De manière générale, les APLV IgE-médiées se résolvent plus tardivement que les APLV non IgE-médiées (174). La persistance de cette forme d'APLV est associée à une symptomatologie initiale sévère, à un âge plus précoce au moment du diagnostic, à la présence d'autres maladies atopiques associées (rhinite allergique, asthme, eczéma), et à la coexistence d'autres allergies alimentaires (en particulier l'allergie à l'œuf). De plus, une dose réactogène plus faible et une réactivité au lait cuit dès la première exposition sont également associées à une évolution plus lente de l'APLV (50).

Le prick-test cutané ainsi que le taux d'IgE spécifiques au lait se sont révélés être des marqueurs pronostiques puissants qui peuvent prédire la probabilité de résolution et l'acquisition de la tolérance chez les nourrissons allergiques. De manière générale, une taille de papule plus importante au prick-test ou des taux d'IgE spécifiques plus élevés sont associés à une allergie persistante (174).

2.10.2 Maladies atopiques associées à l'APLV IgE-médiée

Selon certains auteurs, l'APLV représente une manifestation précoce d'une prédisposition génétique à l'atopie, susceptible de s'exprimer plus tard par d'autres maladies allergiques. La notion de « marche allergique » illustre cette succession de manifestations dans le temps et l'évolution potentielle vers des formes plus complexes (34) (Figure12).

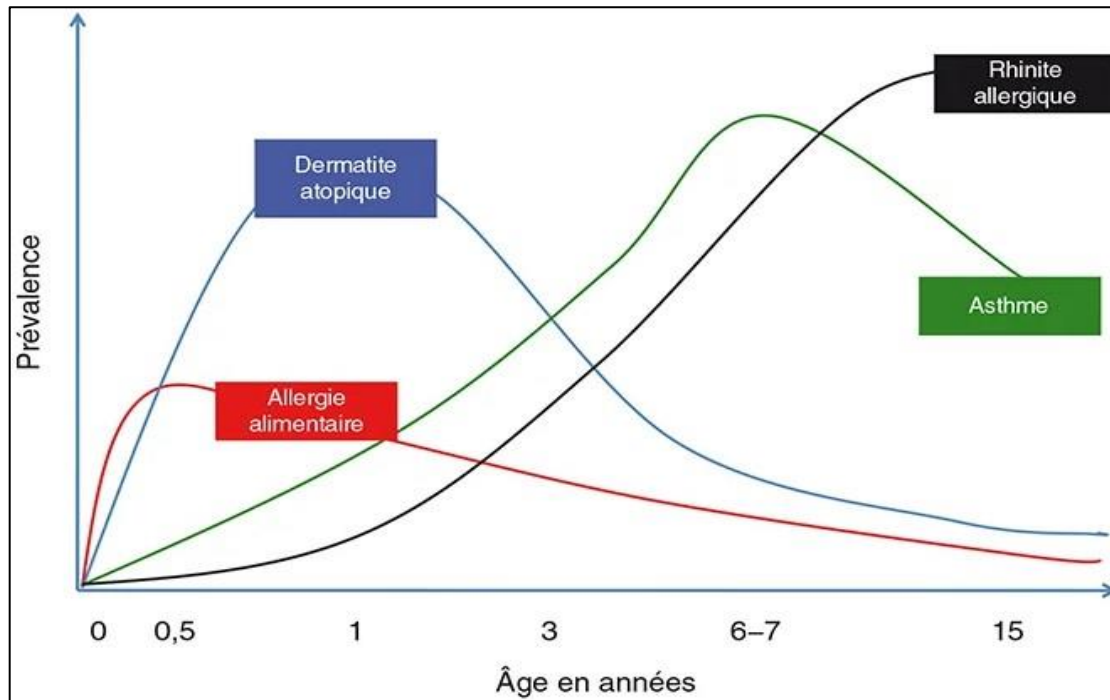


Figure 12. La marche atopique (175).

Les nourrissons allergiques au LV ou ayant des antécédents d'APLV IgE-médiée présentent un risque important de développer d'autres allergies au cours de leur vie (176). Une étude de cohorte observationnelle rétrospective a été menée par Gil et al, a permis de développer un score prédictif (RSA) visant à estimer le risque de progression vers la marche atopique chez les enfants atteints d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) médiée par les IgE. Le score intègre des facteurs périnataux, nutritionnels, familiaux, ainsi que des paramètres biologiques (Tableau.10). Les enfants avec un score RSA ≥ 3 présentent un risque élevé de développer d'autres maladies allergiques (asthme, eczéma, rhino-conjonctivite), bien que la sensibilité du test soit limitée (177).

Tableau 10. Score de risque d'atopie chez les sujets présentant une APLV IgE-médiée (177).

Variable de risque	Score
Mode d'accouchement	
Césarienne	-1
Voie basse	0
Alimentation par préparation en maternité	
Oui	-1
Non	0
Antécédents familiaux d'allergie	
Aucun parent au premier degré atteint	0
1 parent au premier degré atteint	1
≥ 2 parents au premier degré atteints	3
Valeur des IgE totales ≥ 300 kU/L	
Oui	2
Non	0
Éosinophiles ≥ 8 %	
Oui	2
Non	0
IgE spécifiques ≥ 5 kU/L	
Oui	2
Non	0
Groupe à faible risque (score ≤ 0), Groupe à risque intermédiaire (score > 0 mais < 3), Groupe à haut risque (score ≥ 3).	

2.10.3 Réintroduction de lait de vache dans l'alimentation

Lorsque l'APLV IgE-médiée est prise en charge par un régime d'éviction, elle tend généralement vers une rémission spontanée, plus ou moins parallèle à l'évolution des tests biologiques. La durée nécessaire d'éviction stricte et le moment optimal pour la réintroduction du lait de vache ne peuvent être déterminés de façon standardisée pour chaque patient (178).

Le clinicien doit prendre en compte des éléments cliniques et biologiques pour orienter la décision de réintroduction. La taille de la papule du prick-test (PT) ainsi que les taux d'IgE spécifiques (IgEs) présentent une meilleure valeur pronostique pour évaluer l'acquisition de tolérance (174). Un dosage répété tous les 6 à 12 mois peut être utile pour déterminer le

moment exact de la réintroduction. La diminution progressive des IgE spécifiques (IgEs) et/ou de la taille du prick test au fil du temps accompagne le développement de la tolérance clinique (173). Une diminution de 99 % du taux d'IgE spécifiques au lait sur une période de 12 mois était associée à une probabilité de 94 % d'acquisition de la tolérance durant cette période. Par contre, une réduction de 50 et 70 % sur la même période n'était corrélée qu'à une probabilité de résolution de 30 et 45 % respectivement (4).

Lorsque le médecin envisage l'arrêt du régime d'éviction, le test de provocation au lait est la première étape d'une réintroduction graduelle et individualisée du lait ou des produits laitiers même si l'enfant est encore allergique. Selon les recommandations officielles, il est le plus souvent réalisé à l'hôpital dans un cadre médical sécurisé, sauf s'il y a une exposition accidentelle asymptomatique qui peut conclure à une tolérance partielle, sans nécessiter de TPO hospitalier (178).

Un test de provocation négatif chez un patient connu pour APLV IgE-médiée est suivi d'une réintroduction progressive du lait et des produits laitiers à domicile puis retour à une alimentation normale. Lorsque la réintroduction du lait de vache échoue, selon l'âge, d'autres étapes d'évaluation intermédiaires avec un TPO pour du lait cuit (biscuit, gâteau maison) et/ou fermenté (yaourt, fromage) sont indiquées pour l'initiation d'une immunothérapie orale (179).

2.11 Immunothérapie spécifique au lait de vache et biothérapies ciblées

2.11.1 Immunothérapie orale (ITO)

Historiquement, l'approche thérapeutique de référence dans l'APLV IgE-médiée reposait sur un régime d'éviction stricte des PLV qui est source de néophobies alimentaires causant des répercussions nutritionnelles, sociales, psychologiques et altération de la qualité de vie. Toutefois, malgré une bonne observance du régime, des ingestions accidentelles de lait de vache peuvent survenir via des aliments transformés, ce qui montre une efficacité limitée de cette option.

Aujourd'hui, L'immunothérapie orale (ITO) représente une nouvelle alternative efficace et relativement sûre au régime d'éviction. C'est l'approche la plus prometteuse qui a bouleversé la prise en charge de l'APLV et d'autres allergies alimentaires (50). Skripak et al, étaient les premiers à publier en 2008 un essai randomisé, en double aveugle contre placebo, sur l'immunothérapie orale (ITO) (180). Une méta-analyse portant sur 22 essais, regroupant un total de 982 patients traités par immunothérapie orale (ITO) à base de lait de

vache, d'œuf et d'arachide, a confirmé l'efficacité à long terme de cette approche thérapeutique (13). Sur le plan immunologique, les modifications induites par l'ITO comprennent une diminution des IgE spécifiques et une augmentation des IgG, notamment des IgG4, avec une réduction des lymphocytes Th2 et de leurs cytokines, aboutissant à une tolérance orale (37,50).

Selon Staden et al, l'ITO permet dans la majorité des cas d'augmenter le seuil de déclenchement des réactions allergiques, de réduire le risque de réactions sévères en cas d'ingestion accidentelle du LV avec une diminution significative du taux des IgE spécifiques et d'induire une tolérance orale permanente pour certains patients (181) (Tableau.11).

Environ 70 % des enfants présentant une APLV IgE-médiée développent une tolérance avant l'âge de 3 ans, passé cet âge, les chances de guérison diminuent, et les formes les plus sévères tendent à persister. Les formes persistantes au-delà de 3 ans concernent environ 13 à 20 % des cas (182).

Conformément aux recommandations de l'EAACI, l'immunothérapie orale (ITO) peut être envisagée chez les enfants présentant une APLV persistante à partir de 4 à 5 ans ayant des taux élevés d'IgE spécifiques et un risque accru de réactions sévères, notamment d'anaphylaxie (13).

Badina et al, ont réalisé une analyse descriptive du suivi clinique d'une cohorte d'enfants suivis pour APLV IgE-médiée à risque faible ou modéré ayant subi une immunothérapie orale précoce durant la première année de vie. 93% des enfants ayant complété avec succès le protocole ont tous rapporté une consommation libre de lait de vache (183).

L'immunothérapie orale (ITO) consiste en l'administration répétée de doses croissantes de l'allergène alimentaire jusqu'à atteindre une dose cible (phase d'induction). Une fois cette dose est atteinte, le patient doit maintenir une consommation régulière de l'allergène pour préserver l'état de désensibilisation (Phase de maintenance) (50).

Les protocoles d'ITO variaient largement, allant des protocoles accélérés « flash » aux protocoles lents. Il n'y avait pas de différence apparente concernant l'efficacité pendant le traitement entre les différents protocoles. Toutefois, l'ITO doit être considérée comme un traitement individualisé, dont chaque étape doit être adaptée au patient (37).

L'ITO au lait de vache a été associée à une meilleure tolérance et une réduction des symptômes, toutefois, environ 90 % des participants développent des réactions indésirables.

Dans une méta analyse publiée en 2017, il a été démontré que les patients recevant l'immunothérapie active peuvent présenter des effets secondaires qui sont généralement mineurs, locaux et spontanément résolutifs. Ces réactions peuvent être gênantes si elles sont fréquentes, rarement, elles peuvent évoluer vers des réactions systémiques plus sévères imposant l'arrêt du traitement (184). Des réactions anaphylactiques nécessitant l'administration intramusculaire d'adrénaline ont été rapportées chez 6,7 à 30,8 % des patients ayant reçu une ITO (50).

Bien que les résultats soient prometteurs, l'immunothérapie n'est pas encore considérée comme prête à être intégrée à la pratique clinique, en raison des incertitudes concernant l'acquisition d'une tolérance durable et des effets indésirables potentiels, parfois sévères (93). Deux revues systématiques ont conclu que l'ITO ne devrait pas être recommandée comme traitement standard. L'ITO ne doit être pratiquée que dans des centres spécialisés, par du personnel expérimenté, avec des équipements adéquats et selon des protocoles validés par un comité d'éthique local (50).

2.11.2 Immunothérapie orale au lait cuit

L'ITO avec le lait cuit dans les allergies IgE-médiées a débuté à la suite des travaux de Nowak Wegrzyn et al en 2008 (185). Une forme plus « naturelle » d'ITO pourrait consister à intégrer du lait cuit au four dans leur alimentation. Les PLV sont dénaturées par la chaleur, ce qui modifie leur structure tridimensionnelle et par conséquent leur allergénicité. La sensibilisation à la caséine est un facteur de risque de réaction, que le lait soit cuit ou non (93). L'allergénicité d'une protéine ne dépend pas uniquement de son comportement avec la chaleur ; les interactions avec d'autres protéines, lipides ou glucides sont aussi importantes que la température, ce qui explique le rôle joué par la matrice alimentaire (comme celle du blé) dans les produits cuits dans la réduction de l'exposition des épitopes spécifiques au système immunitaire (37).

Certaines études rapportent que le lait cuit pourrait être introduit dans l'alimentation des enfants qui le tolère. Cette attitude pourrait accélérer le développement de la tolérance, améliorer l'état nutritionnel et réduire le stress et l'anxiété parental (185,186).

Les enfants qui intégraient du lait cuit dans leur alimentation avaient 16 fois plus de chances de devenir tolérants au lait non chauffé (187). 73% des patients allergiques au LV exposés à des produits contenant du lait cuit ont toléré le lait cuit mais pas le cru. Les effets indésirables étaient fréquents, mais majoritairement bénins dans plus de 95 %. Une augmentation des

IgG4 spécifiques au lait et une diminution des IgE à la caséine ont été observées chez les patients (188).

2.11.3 Immunothérapie sublinguale (SLIT)

Le lait de vache administré sur la muqueuse sous la langue est capté par une population de cellules dendritiques myéloïdes dans la muqueuse orale, ce qui induit une production d'IL-10, favorisant sa tolérance (37). Dans ce type d'immunothérapie, les doses sont limitées par le volume, mais les effets indésirables sont potentiellement moindres. Dans un essai randomisé contrôlé, bien que l'immunothérapie sublinguale (ITSL) fût associée à moins de réactions systémiques que l'immunothérapie orale (ITO), elle s'est révélée moins efficace que l'ITO seule pour induire une désensibilisation aux protéines de lait de vache (189).

2.11.4 Immunothérapie épicutanée (ITEP)

La voie transcutanée s'est récemment imposée comme une modalité innovante d'administration des allergènes, utilisant un dispositif de diffusion appliqué sur une peau intacte, permettant ainsi de cibler le système immunitaire local tout en évitant le passage systémique de l'allergène et les réactions qui y sont associées (37). Dans un essai bi centrique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo mené par Dupont et al, les enfants ayant reçu une immunothérapie épicutanée (EPIT) par des patchs contenant des protéines de lait de vache présentaient des doses seuils de réactivité significativement plus élevées que ceux du groupe placebo, avec des effets indésirables majoritairement bénins (190).

2.11.5 Traitements par biothérapies

Les biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie antigénique (ITA) pour réduire le risque de réactions indésirables.

L'Omalizumab, un anticorps anti-IgE, a montré son efficacité et sa meilleure tolérance dans la prise en charge des APLV persistantes, en l'associant à une ITO au lait de vache, des doses plus élevées ont pu être atteintes en moins de temps, avec une meilleure sécurité (37). Bien qu'il ne figure pas dans les recommandations officielles actuelles pour la prise en charge des allergies alimentaires, l'omalizumab pourrait néanmoins constituer une alternative thérapeutique à l'immunothérapie orale, notamment en cas de contre-indication ou d'échec de cette dernière (191).

Le Dupilumab, un anticorps ciblant la chaîne alpha du récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13, susceptible de limiter le recrutement mastocytaire au niveau intestinal, réduisant par

conséquent les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire. À ce jour, aucune recherche n'a évalué son efficacité dans le traitement des allergies alimentaires médiées par les IgE (192).

Tableau 11. Efficacité de l'ITO dans la prise en charge des formes persistantes de l'APLV IgE-médiée selon les études publiées.

Auteur/Année	Type d'étude	N	Âge (ans)	Type de lait et durée (mois)	Tolérance complète
Skripak 2008/ USA (180)	ECR en double aveugle	13/7 T	6 à 17	Lait cru (12 à 18 mois)	Augmentation de la DCR (groupe actif)
Longo 2008/Italy (193)	Prospective randomisée et contrôlée	30/30 T	≥ 5	Lait frais (12 mois)	ITO : 36 % T : 00 %
Takahashi 2017/Japon (194)	ECR prospectif	10/6 T	6 à 14	Lait cuit + Omalizumab	ITO : 100 % T : 00 %
Esmailzadeh 2018/Iran (195)	ECR	42/42 T	0,5 à 3	Lait cuit	88,1 %
Berti 2019/Italy (196)	Prospective	73	3 à 11	Lait frais (7 à 11 mois)	97 %
Demir 2020/Turquie(197)	Rétrospective	47	3 à 13	Lait frais (12 à 63 mois)	89,3 %
Gruzelle 2020/France (198)	Rétrospective	64	2 à 6	Lait cuit (≈ 18 mois)	42.2 %
Dantzer 2021/USA (188)	ECR en double aveugle	15/15 T	3 à 18	Lait cuit (12 mois)	ITO : 73 % T : 00 %
Maeda 2021/Japon (199)	ECR contrôlé	14/14 T	3 à 12	Lait frais (12 mois)	ITO : 50 % T : 00 %
Yamamoto 2023/Japon (200)	ECR contrôlé, en double aveugle	30/31	1 à 18	Lait frais Probiotiques	ITO : 37,9 % ITO + Probiotique 41,4 %

ECR : Essai clinique randomisé, ITO : immunothérapie orale, T : témoin. DCR : dose cumulée réactogène.

2.12 Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache

Les recommandations internationales sont actuellement claires pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf de poule. Jusqu'à présent, il n'y avait pas de recommandations pour la prévention primaire de l'APLV.

2.12.1 Allaitement maternel exclusif

La place de l'allaitement maternel est centrale dans l'ensemble des recommandations des sociétés européennes, asiatiques et américaines. Son rôle dans la protection ou la favorisation des allergies est cependant débattu depuis longtemps (201). Bien qu'il n'existe pas de preuves suffisantes quant à son effet préventif sur les allergies alimentaires, Halcken et al , ont conclu dans une revue systématique que l'allaitement maternel présente de nombreux avantages pour les nourrissons et leurs mères, mais ne semble pas réduire le risque d'allergie aux protéines du lait de vache (202).

2.12.2 Éviction précoce des préparations à base de LV

Plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de développer une APLV en cas d'exposition au lait de vache chez les nourrissons allaités durant les tout premiers jours de vie à la maternité suivie d'un allaitement maternel exclusif (86,201). Host et al , ont été les premiers à observer un lien entre l'introduction précoce du lait infantile en maternité et le risque d'APLV, ce qui a conduit au concept de « biberon dangereux » ou « The first bottle killer » (56).

Le groupe de travail de l'EAACI recommande l'éviction de la supplémentation par le lait de vache durant la première semaine de vie chez les nourrissons allaités exclusivement dans le but de prévenir l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) chez les nourrissons et les jeunes enfants (202). Cette attitude est soutenue par d'autres études (56,203). Selon le contexte clinique, culturel et économique, on peut envisager d'autres options temporaires de supplémentation telles que le lait maternel de donneuse, une formule hydrolysée, une formule à base d'acides aminés, ou encore de l'eau (202).

2.12.3 Introduction précoce des préparations à base de LV

Des essais cliniques randomisés ont montré qu'une exposition précoce, quotidienne et régulière aux formules à base de lait de vache dès les 1ers jours de vie et jusqu'à l'âge de 3 mois pourrait prévenir le développement d'une APLV IgE-médiée et devrait être encouragée, par contre une exposition tardive et occasionnelle aux protéines de lait de vache (entre le 1er

et le 6^{ème} mois) était fortement associée à une augmentation significative du risque de sensibilisation aux PLV (204,205).

Toutefois, en l'absence de données de haute qualité, il n'existe actuellement aucune recommandation en faveur ou en défaveur de l'introduction régulière de préparations pour nourrissons à base de lait de vache après la première semaine de vie dans un but de prévention de l'APLV (202) .

2.12.4 Rôle des laits de substitution et d'autres suppléments dans la prévention de l'APLV

En l'absence d'allaitement exclusif, diverses alternatives nutritionnelles ont été évaluées pour la prévention des APLV. Les revues systématiques récentes ne montrent pas d'efficacité préventive des formules partiellement ou fortement hydrolysées et des formules à base de soja. Les prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques, qu'ils soient administrés à la mère ou à l'enfant, les suppléments vitaminiques et les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) semblent avoir peu ou pas d'effet préventif sur l'APLV, bien que les preuves disponibles restent de faible certitude (12,202).

2.12.5 Autres mesures de prévention primaire de l'APLV

Les stratégies telles que la vaccination par le BCG, l'application d'émollients cutanés, l'immunothérapie orale préventive aux acariens ainsi que le régime d'éviction antigénique chez les femmes enceintes ou allaitante n'ont, à ce jour, pas démontré d'efficacité significative dans la prévention des allergies alimentaires chez le nourrisson. En conséquence, aucune recommandation ferme ne peut être formulée en leur faveur ou en leur défaveur (12,202,206).

En cas de souhait d'allaitement maternel exclusif, la prévention de l'APLV est basée sur l'accompagnement à la mise en route de l'allaitement maternel afin d'éviter toute supplémentation inutile. Si un complément de LV est jugé nécessaire, les professionnels de santé peuvent accompagner les familles afin de choisir l'alternative la plus adaptée à leur situation individuelle. Il paraît nécessaire de poursuivre une consommation à minima de façon quotidienne à la petite cuillère, ou à la seringue, afin d'éviter une rupture de tolérance. En cas de rupture prolongée de consommation, une évaluation allergologique avant réintroduction est souhaitée surtout chez les enfants à haut risque (antécédents dans la fratrie) (201,206,207)

MATÉRIEL

ET

MÉTHODES

3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique avec un recrutement ambispectif portant sur tous les cas d'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée pris en charge et suivis à notre consultation de pneumo-allergologie pédiatrique.

3.2 Modalités de recrutement

3.2.1 Recrutement rétrospectif

Qui a été réalisé à partir des dossiers des patients pris en charge à notre consultation durant une période de 03 ans, de juin 2019 à mai 2022.

3.2.2 Recrutement prospectif

Qui a été effectué sur une période s'étendant de juin 2022 à juin 2024.

Aucun recrutement n'a été réalisé entre juillet 2024 et juin 2025. Cette période est consacrée à la poursuite du suivi des patients recrutés, à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction.

3.3 Durée d'étude

L'étude s'est étalée sur une période de 03 ans, de juin 2022 à juin 2025.

3.4 Lieu de l'étude

Étude monocentrique menée à la consultation de pneumo-allergologie pédiatrique et à l'unité des urgences pédiatriques au sein du service de pédiatrie B du Centre hospitalo-universitaire Dr. Benbadis de Constantine, Algérie.

3.5 Population d'étude

Il s'agit de patients présentant une APLV (confirmée ou probable, IgE ou non IgE-médiée ou mixte) orientés de la part de l'unité des urgences pédiatriques du service de pédiatrie B du CHU de Constantine et des établissements avoisinants : (universitaires, santé publique, pédiatres et médecins généralistes de ville), de la wilaya de Constantine, et des autres wilayas de l'est algérien (Mila, Skikda, Jijel, Oum El Bouaghi et autres...) pour un test de provocation orale au lait de vache et pour un suivi à notre consultation pédiatrique hospitalière.

3.5.1 Critères d'inclusion : sont inclus dans l'étude :

Tous les enfants (Nourrissons et jeunes enfants) présentant une allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée diagnostiquée selon les directives de l'Organisation mondiale d'allergie (WAO) et les directives pour le diagnostic et la gestion de l'allergie au lait de vache (DRACMA) par la présence de 03 arguments diagnostiques :

- a. Une histoire clinique évocatrice (manifestations cliniques immédiates type IgE-médiée cutanées, digestives, respiratoires ou générales) survenant dans les 2 heures qui suivent l'ingestion de lait de vache.
- b. Dosage des IgE spécifiques anti-PLV positif et/ou test cutané (PTLV) positif.
- c. Un test de provocation par voie orale (TPO) positif réalisé dans les cas ambigus (incohérence entre l'histoire clinique et les résultats des IgE spécifiques sériques ou le prick-test).

Et cela, quel que soit l'âge, le sexe et la provenance du patient.

3.5.2 Critères de non-inclusion

- L'APLV dans sa forme non IgE-médiée.
- L'APLV mixte qui n'obéit pas à la définition précédente.
- Les enfants ayant eu un régime d'exclusion des protéines de lait de vache pour une autre cause.
- Les enfants ayant évité le lait uniquement en raison du taux élevé d'IgE spécifiques du lait de vache sans manifestations cliniques en faveur.

3.5.3 Critères d'exclusion

- Les patients perdus de vue.
- Les patients déjà sous immunothérapie orale (ITO).

3.6 Calcul de la taille de l'échantillon

Cette étude étant de type descriptif, le calcul de la taille de l'échantillon repose sur l'estimation d'une proportion avec un intervalle de confiance à 95 %. La prévalence rapportée de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE-médiée varie dans la littérature de 0,59 à 3 %. En se basant sur une prévalence estimée à 3 %, avec une marge d'erreur de 4 % et un niveau de confiance de 95 %, la taille minimale de l'échantillon a été calculée selon la formule suivante :

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

Z = 1,96 (pour un intervalle de confiance de 95 %)

P = 0,03 (prévalence attendue : 3 %)

e = 0,04 (marge d'erreur de 4 %)

Le calcul donne une taille minimale de l'échantillon de 70 patients.

3.7 Déroulement de l'étude

Le diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée était établi sur la base des données anamnestiques, cliniques et biologiques. Le recueil des données relatives au suivi et à la prise en charge des patients était effectué par le biais d'un questionnaire rempli par l'auteur lors du premier contact avec les parents, puis les données ont été complétées ultérieurement au cours des consultations de suivi.

3.7.1 Variables étudiées

3.7.1.1 Renseignements généraux

Date de recrutement, médecin ayant adressé le patient, sexe, date de naissance, origine géographique, rang de naissance, adresse, numéro de téléphone, données physiologiques (Terme, Voie d'accouchement, Allaitement maternel, laits infantiles, biberon sensibilisateur à la maternité, prise de la vitamine D, âge et qualité de la diversification, vaccination), antécédents personnels et familiaux d'atopie, consanguinité et conditions d'habitat.

3.7.1.2 Circonstances de découverte et histoire clinique

Âge lors de l'apparition des premiers symptômes, l'aliment qui a causé l'accident allergique, nombres d'expositions avant l'apparition des symptômes, délai d'apparition des manifestations cliniques par rapport à la prise de lait de vache, les manifestations cliniques et la gravité initiale, prise en charge initiale des accidents allergiques, âge lors du diagnostic, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic ainsi que les causes du retard diagnostique.

Un retard diagnostique a été retenu lorsque le diagnostic n'était pas établi immédiatement après la première réaction allergique, mais secondairement, le plus souvent après la survenue d'un nouvel épisode allergique.

3.7.1.3 Paramètres biologiques et tests de provocation

a. Tests cutanés allergologiques

- Prick test au lait de vache, au moment du diagnostic puis chaque 6 mois.
- Prick test aux trophallergènes ou anticorps anti-aliment en fonction de l'orientation anamnétique et clinique.
- Pricks tests aux pneumallergènes ou anticorps anti-pneumallergène en fonction de l'orientation anamnétique et clinique.

b. Tests sanguins

Dosages unitaires des immunoglobulines E sériques spécifiques pour le lait de vache entier et/ou IgE spécifiques aux composants allergéniques (alpha lactalbumine, bêta lactoglobuline et caséine), au moment du diagnostic puis chaque 6 mois.

c. Test de provocation orale

Âge et lieu du test, indications, IgE anti PLV avant le test, la taille de la papule du PTLV, dose réactogène, manifestations cliniques au cours du test, conduite à tenir devant un accident allergique au cours du test et les suites du TPO à domicile.

3.7.1.4 Données thérapeutiques

- Diététique : type d'alimentation à la naissance, type de lait de régime utilisé et tolérance, régime d'éviction, durée du régime, qualité de la diversification.
- Traitement d'urgence (composition de la trousse d'urgence).

3.7.1.5 Données de suivi (évolution)

- Statut nutritionnel (poids, taille, rapport Poids/Taille) au moment du diagnostic, à 6 et 12 mois du régime sans PLV puis tous les 12 mois.
- Carences nutritionnelles : les paramètres biologiques nutritionnels, notamment le taux sérique de 25 (OH) vitamine D, la ferritine, la calcémie et la numération de la formule sanguine ont été évalués au moment du diagnostic, à 6 et à 12 mois du régime, puis tous les 12 mois afin d'évaluer l'apparition éventuelle de carences au cours du suivi.
- Ingestions accidentelles ou volontaires (dose, réaction et conduite).
- Évolution des prick tests (PT) au lait de vache et des IgEs-LV, pic du taux d'IgE spécifiques au lait de vache (IgEs-LV) et de la taille des prick-tests (PT) au cours du suivi.

- Test de provocation oral (de réintroduction) : âge, lieu, type de lait utilisé, dernier bilan allergologique avant le TPO, dose cumulée réactogène, type de symptômes lors du test, conduite à tenir, suites du TPO.
- Description du comportement alimentaire actuel.
- Présence d'autres allergies ou sensibilisations au cours de la période d'étude et âge d'installation (alimentaires, asthme, rhinite allergique, dermatite atopique).
- Âge de l'acquisition de tolérance pour les enfants tolérants le lait de vache et facteurs de persistance pour les non-tolérants.

3.7.2 Techniques de réalisation

3.7.2.1 Déroulement de la consultation de suivi

a. Le développement staturo-pondéral

Le poids est exprimé en Kg et mesuré à l'aide d'un pèse-bébé chez un nourrisson et pèse personne chez le plus grand, dévêtu, couche vide et en préprandial. La taille est mesurée à l'aide d'une toise en position couchée et debout pour les plus grands et exprimée en cm. En utilisant les normes de l'OMS pour calculer : Poids pour l'âge exprimé en Z-score, Taille pour l'âge exprimée en Z score, le rapport poids/ taille (PT) = poids de l'enfant /poids de référence par rapport à la taille de l'enfant exprimé en pourcentage.

Ces mesures sont faites au moment du diagnostic, après 6 et 12 mois du régime, puis chaque année en fonction de la durée du régime sans PLV. Il faut noter que nous ne disposons pas des mesures du poids et de la taille pour tous les enfants aux différents moments étudiés (diagnostic, tolérance), souvent en rapport avec l'intervalle entre le début de la maladie et la première consultation ou le moment d'orientation à notre consultation. Les données anthropométriques recueillies avant le suivi à notre niveau ont été extraites des fiches de suivi médicales et des carnets de santé des patients. Afin d'apprécier l'état nutritionnel, le principal paramètre retenu était le poids pour la taille (P/T), qui permet d'évaluer l'équilibre pondéral par rapport à la taille et d'identifier une dénutrition aiguë. Un Z-score inférieur à -2 DS a été interprété comme indicatif d'une dénutrition. Cette approche permet une évaluation standardisée et comparable entre patients au cours du suivi.

Classification de l'OMS utilisée :

Normal : Z-score ≥ -2 et $\leq +2$

Dénutrition légère/modérée : $-3 \leq Z < -2$

Dénutrition sévère : $Z < -3$

Surpoids : Z-score > +2

Obésité : Z-score > +3

b. Rechercher l'existence ou non d'une ingestion accidentelle ou volontaire des PLV

En précisant la dose du lait ingérée, les symptômes constatés et la conduite en urgence.

La survenue d'au moins une ingestion accidentelle au cours des six mois précédant la consultation a été notée. Lorsqu'un patient présentait au moins un accident allergique modéré ou sévère, il était classé dans la catégorie « modéré ou sévère », même si les autres accidents survenus étaient légers.

c. Apprécier la cinétique des prick tests au lait de vache et/ou des IgE anti-PLV

Par un taux initial, puis chaque 06 mois du suivi et avant le TPO. Les patients ne disposant pas d'un dosage initial des IgE spécifiques anti-PLV ou d'un PTLV initial ont été exclus dans l'analyse de la cinétique au cours du suivi.

Chez les patients n'ayant pas présenté d'augmentation ultérieure des IgE spécifiques anti-PLV ou la taille de la papule du PTLV au cours du suivi, la valeur initiale mesurée au moment du diagnostic a été considérée comme correspondant au taux maximal observé. Pour limiter la variabilité des âges de suivi, les patients ont été regroupés par classes de durée de régime d'éviction : 6 mois (5–7 mois), 12 mois (11–13 mois), 18 mois (17–19 mois) etc, afin d'évaluer le développement staturo-pondéral et la cinétique du bilan biologique.

d. Rechercher les carences nutritionnelles

En appréciant le comportement alimentaire de l'enfant, la qualité du régime sans LV et en dosant la numération de la formule sanguine, la ferritinémie, la calcémie et la vitamine D au moment du diagnostic et à 6 mois du régime puis 1 fois par an (Nos patients ont eu au moins un bilan nutritionnel au cours du suivi).

Le bilan biologique carenciel a été réalisé dans des laboratoires du secteur privé. Les dosages biologiques (vitamine D, ferritine, calcium, FNS) ont été analysés dans les conditions habituelles du laboratoire, garantissant la fiabilité des résultats.

- La carence en vitamine D a été définie par un taux sérique de 25(OH) D < 20 ng/ml. Les insuffisances (20 – 30 ng/ml) ont également été incluses (208).

- Le statut calcique a été évalué par le dosage du calcium total. L'hypocalcémie était définie par un calcium total < 88 mg/l (< 2,2 mmol/l) (209).

- La carence martiale était définie par une ferritine sérique < 12 µg/L (seuil OMS).
- L'anémie par carence martiale était définie par la présence d'une hémoglobine inférieure au seuil OMS pour l'âge (Taux d'hémoglobine < 11 gr/dl et d'une ferritine < 12 µg/L chez l'enfant de moins de 5 ans) (210).

Les résultats ont été exprimés sous forme dichotomique (carence : oui/non).

e. Rechercher d'autres maladies allergiques associées

▪ Autres allergies alimentaires

La recherche d'autres allergies alimentaires est systématique au cours du suivi d'un enfant allergique au lait de vache. Elle consiste à identifier des antécédents de réactions après ingestion d'autres aliments (œuf, arachide, blé, soja...), à apprécier le mécanisme immunologique impliqué ainsi que la sévérité des symptômes, afin d'orienter l'enquête allergologique. La conduite était adaptée en fonction du contexte (Bilan allergologique positif ou test de provocation).

▪ Asthme

Le diagnostic de l'asthme selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA 2020) reste essentiellement clinique (211) :

Chez l'enfant de moins de 5 ans : C'est la réunion des trois critères suivants :

- Des épisodes récurrents de sifflements (wheezing) aigus, de toux et de difficultés respiratoires, ou bien un épisode de wheezing accompagné de symptômes entre les crises (toux sèche, toux nocturne, toux après : rire, pleurs ou activité...). Ces symptômes doivent être réversibles spontanément ou avec traitement.
- Absence d'une autre cause probable aux symptômes respiratoires (infection virale, bronchiolite, RGO, malformation pulmonaire, etc.).
- Le diagnostic est renforcé par la présence d'atopie et une réponse rapide aux médicaments anti-asthmatiques (amélioration des signes respiratoires après l'administration d'un bronchodilatateur inhalé (agoniste β2-courte durée d'action) et/ou après un essai de traitement avec corticoïdes inhalés pendant 2–3 mois).

Chez l'enfant de plus de 5 ans : Le diagnostic repose sur l'association de :

- Une symptomatologie respiratoire évocatrice (toux chronique, sifflement, oppression thoracique, dyspnée), fluctuante dans le temps et déclenchée par l'effort physique, le rire, les allergènes, l'air froid ou les infections virales.
- La mise en évidence d'une obstruction bronchique variable. Celle-ci est confirmée par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) montrant une obstruction des voies aériennes et une réversibilité significative après bronchodilatateur (augmentation du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 ml).
- Le diagnostic est renforcé par la présence d'atopie, une réponse clinique favorable au traitement de fond et l'exclusion d'autres causes respiratoires.

Les explorations fonctionnelles respiratoires, si elles sont demandées, sont faites au niveau du service de physiologie et d'exploration fonctionnelle, CHU de Constantine.

▪ **La rhino-conjonctivite allergique**

Le diagnostic est évoqué devant un tableau clinique d'une rhinite, caractérisé par un écoulement nasal clair, des éternuements et une obstruction nasale, le plus souvent associé à des symptômes oculaires (yeux rouges, larmoiement, démangeaison), qui évoluait depuis au moins un mois ou récidivant à chaque exposition au même allergène (212).

▪ **La dermatite atopique**

Elle se manifeste par une dermatose inflammatoire chronique et prurigineuse, caractérisée par une sécheresse cutanée persistante, des lésions eczémateuses récurrentes (érythème, vésicules, excoriations, lichénification) et une distribution typique selon l'âge, touchant classiquement les joues, le front et le cuir chevelu ainsi que le tronc, les convexités et la face d'extension des membres (bras, jambes) chez le nourrisson ; puis les zones de flexion, poignets, chevilles, la face latérale du cou, les mains et les paupières chez le grand enfant. Dans cette partie, ont été exclus les patients dont la poussée d'eczéma constituait l'un des signes cliniques d'une allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache.

3.7.2.2 Méthodes des tests diagnostiques et du suivi

a. Prick test au lait de vache frais avec lecture immédiate

La sensibilisation aux protéines de lait de vache a été évaluée au cours du suivi à l'aide d'un PT cutané réalisé par l'auteur ou par le médecin qui a orienté le malade à notre consultation et habitué à faire ce type de test.

Il consiste à déposer une goutte de lait frais à la surface de la peau de la face antérieure de l'avant-bras en piquant à travers la goutte. Les antihistaminiques sont arrêtés depuis au moins une semaine et les corticoïdes locaux depuis 48 h. Le point de piqûre est appliqué à l'aide de la pointe d'une lancette en prenant soin de le faire en peau saine et sans provoquer de saignement. Le prick-test est interprété par rapport au témoin positif (Chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml) et négatif (Solution de chlorure de sodium à 0,9%). La lecture du test a été réalisée après 15 minutes à l'aide d'une règle millimétrée et le diamètre moyen de la papule a été mesuré et rapporté en millimètres. Le test cutané est considéré comme positif si le diamètre de la papule était supérieur d'au moins 3 mm par rapport au témoin négatif.

Les enfants n'ayant pas bénéficié d'un prick-test au lait de vache (PTLV) durant toute la période du suivi étaient soit non réactifs au test, soit présentaient une dermatite atopique sévère.

b. Prick test aux trophallergènes

Ont été indiqués en cas d'histoire clinique évocatrice d'une allergie alimentaire avec un caractère reproductible des symptômes ou chez un patient poly allergique qui consomme l'aliment allergisant pour la première fois (œuf, soja, arachide...); en utilisant des produits frais également appelés natifs.

c. Prick test aux pneumallergènes

Sont demandés si l'enfant a présenté une symptomatologie respiratoire évocatrice d'un asthme ou d'une rhino-conjonctivite allergique. Le PT aux pneumallergènes est fait par nos collaborateurs du secteur privé et vu que les batteries utilisées étaient souvent incomplètes, on s'est basé sur les pneumallergènes suivants :

Les acariens (*dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*).

Pollen de graminées (5PG).

Phanères d'animaux domestiques (chat, chien).

Pollens d'arbres (Olivier, Cyprès).

Moisissures.

d. Dosages unitaires des IgEs pour le lait de vache entier et/ou IgEs aux composants allergéniques (alpha lactalbumine, bêta lactoglobuline, et caséine)

Les IgE spécifiques au lait de vache et /ou ses protéines ont été dosées majoritairement dans des laboratoires du secteur privé (IBN SINA, ELAZIZA, CERBA). Il s'agit d'un dosage

unitaire quantitatif, les limites de quantification des IgE spécifiques étant de 0,10 à 100 kU/L (213). Les techniques immunologiques ELISA et CLIA sont couramment utilisées pour le dosage des IgE spécifiques anti PLV. Parmi les méthodes les plus employées on retrouve l'ImmunoCAP (Phadia – Thermo Fisher Scientific) dans 46,42 % des cas, l'Immulite 2000 (Siemens) pour 40,28 % des cas. En l'absence de méthode de référence unique pour le dosage des IgE spécifiques, et en raison des variations possibles entre les techniques, seuls les résultats obtenus avec la même méthode peuvent être comparés au cours du suivi d'un patient sensibilisé.

Les résultats sont exprimés en valeur chiffrée en kilo unité par litre (KU/L), La limite inférieure de détection est de 0,35 KU/L (214), Un résultat $\geq 0,35$ KU/L a été considéré comme positif. Ce bilan est demandé initialement pour poser le diagnostic puis chaque 06 mois pour vérifier l'évolution.

e. Le dosage des IgEs anti-aliments ou anti-pneumallergènes

Le dosage des IgE spécifiques dirigées contre des allergènes alimentaires ou des pneumallergènes a été indiqué lorsque le prick-test est irréalisable (notamment en cas de dermatographe, eczéma sévère) ou lorsqu'on suspecte plusieurs aliments en cause pour lesquels le test cutané ne peut être effectué ; La méthode utilisée est Le RAST (Radio-Allergo-Sorbent Test), bien qu'elle soit peu sensible par rapport à l'ImmunoCAP les résultats ont été confrontés aux données cliniques et anamnestiques.

f. Le test de provocation orale au lait de vache

Le protocole qui a été choisi dans notre contexte est celui proposé par la Société britannique d'allergie et d'immunologie clinique publié en 2014 (4), et adapté dans le guide national Algérien de prise en charge des APLV publié en 2016 par la société Algérienne de pédiatrie (215) (Annexe 9).

Indications

- Les résultats du dosage des IgE sériques et/ou du test cutané par prick-test (PT) n'ont pas été concordants avec l'histoire clinique du patient.
- Rechercher une acquisition de tolérance, dit test de réintroduction, devant les situations suivantes :
 - Une négativation du bilan allergologique.

- Une diminution de 50 % ou plus de la valeur initiale des anticorps anti-PLV, ou de la taille de la papule initiale du PTLV.
 - Devant une ingestion accidentelle ou intentionnelle de lait de vache à domicile sans incidents.
- Apprécier la dose cumulée réactogène chez les patients ayant présenté une APLV persistante.

Le TPO est différé en cas de :

- ✓ Forte probabilité de réaction clinique, les patients ont rempli tous les critères suivants :
 - Présence d'urticaire et/ou d'angioœdème.
 - Apparition des symptômes dans les 60 minutes suivant l'ingestion.
 - Test cutané positif (≥ 3 mm) et IgE spécifiques $\geq 0,35$ ku/L dirigées contre une protéine du lait.
 - Moins de 3 mois depuis la dernière réaction clinique.
- ✓ Infection aiguë en cours.
- ✓ Eczéma sévère non contrôlé.
- ✓ Asthme non contrôlé.
- ✓ Rhinite allergique intense.
- ✓ Chez l'enfant allaité au sein, le test de provocation a été reporté jusqu'au début de la diversification (216).

Contre-indications du test de provocation orale au LV

- Antécédent d'anaphylaxie.
- Parents ou patients non consentants.

Technique

Avant la réalisation du test de provocation orale, les risques potentiels ont été expliqués aux familles, et un consentement éclairé a été obtenu auprès des parents de tous les patients (Annexe 10). Le patient candidat au TPO a reçu la consigne de ne pas prendre d'antihistaminiques ni de corticoïdes durant la semaine précédant le test et de se présenter à jeun (au moins 2 h), l'hospitalisation a été réalisée au niveau de l'hôpital du jour du service de pédiatrie B CHUC à proximité du service de réanimation pédiatrique, équipé et doté de personnel formé pour assurer la prise en charge de toute urgence éventuelle et d'un chariot d'urgence. Le TPO au LV a été réalisé en ouvert (les parents et le médecin connaissent le

contenu du test). Un examen clinique complet a été réalisé avant le test avec un PTLV et un dosage d'IgE spécifique anti PLV. Le lait a été donné dans sa forme naturelle cru, la poudre de lait est diluée de la même façon que celle d'une préparation normale d'un biberon, la quantité donnée à l'enfant est exprimée en gouttes puis en ml avec une augmentation des volumes toutes les 15 à 20 minutes, allant d'une goutte par voie orale à 150 ml sous haute surveillance médicale hospitalière avec mise en place d'une voie d'abord veineuse de sécurité conformément aux recommandations DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy) (134,143).

Résultats

Le TPO a été immédiatement interrompu dès l'apparition de :

- Signes objectifs manifestes évocateurs d'une réaction allergique IgE-médiée tels que des manifestations cutanées franches (urticaire généralisée, angioœdème), respiratoires (toux persistante, sibilants, stridor, dyspnée), digestives (vomissements répétés) ou cardiovasculaires (hypotension, malaise, altération de l'état général). Tout critère d'anaphylaxie impose également l'arrêt immédiat du test et la mise en route du traitement d'urgence.
- Des signes subjectifs répétés (au moins trois fois) ou multiples touchant plusieurs organes (prurit pharyngé et labial, douleur abdominale aiguë, dégoût, nausées).

Le patient est resté sous observation après la résolution des symptômes grâce à un traitement médical, pendant une durée déterminée par l'évaluation clinique et en fonction de la sévérité des symptômes ; Une période minimale de surveillance de 2 heures est généralement recommandée après la disparition des symptômes. En cas de réaction sévère ayant nécessité l'administration d'adrénaline, une surveillance prolongée pouvant aller jusqu'à 24 heures peut être indiquée afin de dépister une éventuelle réaction biphasique (164)(Annexe 11,12). Pour les réactions cutanées généralisées significatives telles que l'urticaire/ l'angioœdème ou une réaction eczémateuse sévère, les parents ont été informés des possibles récurrences d'urticaire sur une période de 1 à 2 jours ou d'une poussée d'eczéma pouvant persister occasionnellement pendant plusieurs jours.

Le TPO est annulé en cas de mauvaise coopération de l'enfant et de refus alimentaire persistant.

Un test de provocation orale (TPO) est considéré comme négatif lorsqu'aucun symptôme allergique n'est observé lors de l'administration progressive de lait de vache jusqu'à la dose

maximale définie par le protocole, avec au moins 02 à 04 heures de surveillance après la fin du test (16).

Les ingestions accidentelles ou intentionnelles de lait de vache, correspondant à une quantité significative, étaient considérées comme équivalentes à un test de provocation orale non contrôlé, appelé « TPO sauvage ».

L'acquisition de la tolérance aux PLV était définie par un TPO négatif et/ou une réintroduction à domicile du lait de vache sans incidents, suivis par une consommation libre des produits laitiers.

L'APLV est dite persistante en cas de persistance des symptômes au-delà de l'âge de 3 ans, en précisant la dose cumulée réactogène. Pour les enfants ayant présenté des symptômes cliniques évidents de persistance de l'allergie après exposition accidentelle au lait, le test de provocation était différé.

3.7.2.3 Moyens humains

▪ La première étape

La consultation de pneumo-allergologie pédiatrique a été faite par l'auteur en présence d'un résident en pédiatrie ou un interne en médecine.

▪ La deuxième étape à l'hôpital

Le test de provocation orale au lait de vache a été réalisé au niveau des urgences pédiatriques avec un chariot d'urgence disponible, à proximité du service de réanimation médicale.

Le personnel concerné :

- Un médecin résident en pédiatrie affecté aux urgences pédiatriques (Hôpital de jour).
- Un médecin généraliste avec 02 internes qui se sont occupés de l'hospitalisation, la préparation du malade et la réalisation du test de provocation orale au lait de vache ainsi que la surveillance.
- L'auteur, maître-assistante en pédiatrie, qui a rédigé le protocole, a pris en charge le traitement des réactions allergiques et supervisé le déroulement du test.
- Une infirmière qui a préparé le malade et est intervenue si nécessaire.

- **La troisième étape à domicile**

Les parents ainsi que l'enfant concerné ont suivi les instructions et respecté le protocole de réintroduction à domicile après un TPO réussi.

- **Autres**

Secteur public

- Mme Karboua Meriem diététicienne de santé publique, service de pédiatrie B CHUC.
- Service de physiologie et d'exploration fonctionnelle du CHU de Constantine.

Secteur privé

- Dr Khlifi-Touhami Taher, pédiatre libéral.
- Dr Treki Rima, pédiatre allergologue, libéral.
- Dr Bachtazi Elzhary, allergologue libéral

3.7.3 Collaborateurs scientifiques

- Dr Boudrioua Dalal, maître assistante en épidémiologie. Service d'épidémiologie et de médecine préventive CHU de Constantine.

3.7.4 Matériel

3.7.4.1 À la consultation de pneumo-allergologie pédiatrique

Un pèse-bébé, toise, stéthoscope, matériel pour faire le prick test (Lancettes, seringues jetables, lait infantile premier ou deuxième âge, réglette millimétrique, source lumineuse, témoin négatif et positif...).

3.7.4.2 Aux urgences pédiatriques

Lors du test de provocation orale au lait de vache :

Une voie veineuse.

Un chariot d'urgence complet adapté à la pédiatrie :

- Stéthoscope, tensiomètre, saturomètre, lampe, abaisse-langue.
- Des médicaments permettant de traiter une réaction quels que soient l'âge de l'enfant et le degré de gravité : (Antihistaminiques H1 sirop, Prednisone ou méthylprednisolone ou Hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse, Bêta2-mimétiques de courte

durée d'action administrés par voie inhalée, Adrénaline injectable par voie intramusculaire. Sérum physiologique à 9‰ par voie intraveineuse, Antiémétique ...)

- Le matériel permettant une oxygénothérapie, une nébulisation et une aspiration.

Préparation et administration du lait

- Lait entier, écrémé ou demi-écrémé, liquide ou formule infantile en poudre en fonction de l'âge du patient.
- Seringues pour le calcul des volumes.

Une ligne téléphonique permettant de contacter à tout moment un réanimateur.

3.7.4.3 À domicile

En fonction de la symptomatologie clinique

- Antihistaminique en sirop.
- Corticoïde en gouttes ou en comprimé dispersible.
- Corticoïdes topiques.
- Stylo auto-injecteur d'adrénaline (Anapen 0,1 % 0,3 mg/ml, Anapen 0,05 % 0,15 mg/ml) lorsqu'il est disponible dans la trousse d'urgence pour les patients présentant une APLV sévère.
- Ventoline aérosol avec chambre d'inhalation.

3.7.5 Analyse des données

Les informations ont été recueillies à partir des questionnaires et des dossiers de malades (diagnostic, prise en charge et suivi).

3.7.5.1 La gestion des données

a. Logiciels et utilisés

- La saisie a été effectuée sur Excel version 2016.
- L'analyse a été réalisée par le logiciel IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26.
- Le Zotero version 2024 a été utilisé pour la gestion des références bibliographiques.

b. Analyse des données

Le traitement des données a été effectué selon l'ordre suivant :

- Étude descriptive.
- Étude de l'exactitude diagnostique : Courbe ROC.

- Étude analytique univariée et multivariée.

- **Étude descriptive**

Réalisée à travers principalement des commandes d'analyse univariée dont les résultats sont présentés sous forme tabulaire ou graphique :

- Les variables qualitatives sont représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.
- Les variables quantitatives sont représentées par des paramètres de position et de dispersion : moyenne, l'écart type, quartiles et extrêmes.
- Les graphiques : secteurs, histogrammes, diagrammes en barres, boîte à moustaches et courbes de survie.
- La courbe de survie : la méthode Kaplan-Meier a été adoptée, la courbe est représentée par un graphique en marche d'escalier de hauteurs inégales, où la survenue d'un cas présentant une tolérance APLV représente la verticale d'une marche (la hauteur de la marche proportionnelle au nombre d'événements survenus).

Elle consiste à mesurer les probabilités de persistance qui s'expriment par des taux de survie calculés selon le délai de survenue de la tolérance ; le taux de survie sans progression exprime le pourcentage des personnes qui ne présentent pas une progression au bout d'un délai de temps.

- **Étude de fiabilité diagnostique**

Analyses et courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) : utilisée pour étudier la relation entre le taux des IgEs-LV et le PTLV avec la tolérance, elle représente graphiquement la sensibilité et la spécificité du dosage des IgEs et du PT pour chaque valeur du test. Elle aide le choix du seuil de décision qui offre le meilleur couple sensibilité et spécificité sur le tableau des coordonnées de la courbe.

- **Étude analytique**

Basée sur l'application de tests statistiques lors de la comparaison entre deux ou plusieurs variables.

- Comparaison entre deux variables qualitatives (pourcentages) :

Le test Chi-2 de Pearson.

Le test de Fisher quand les conditions d'application ne sont pas réunies (effectifs théoriques inférieurs à 05)

- Comparaison entre une variable qualitative et une variable quantitative : (médiane et distribution)
- L'exploration de la normalité est étudiée par le test de Shapiro-Wilk et Komogorov Smirnov et l'égalité des variances par le test de Levene.
- Tests non paramétriques : Test U de Mann Withney.
- Comparaison de deux courbes de survie : Test de Logrank.
- Analyse multivariée : en utilisant des modèles de régression logistique, les variables incluses dans chaque modèle sont celles ayant un niveau de signification inférieur à 0.2 dans l'analyse univariée.

Trois modèles ont été conçus :

- Un modèle pour les données anamnestiques.
- Un modèle pour les données cliniques.
- Un modèle pour les bilans immunologiques.
 - **Seuil et degré de signification**
- Le seuil de signification retenu alpha ($\alpha = 5\%$), est le risque de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas, ce seuil est fixé à priori.
- Le degré de signification p est fixé à postériori pour préciser la limite du risque pris.
- L'intervalle de confiance est fixé à 95%.

3.7.6 Consentement et considérations éthiques

- L'étude s'est basée sur un suivi purement observationnel, dans le cadre d'une prise en charge de routine, sans aucune influence sur la conduite thérapeutique.
- Absence de conflits d'intérêt.
- Un consentement éclairé a été obtenu de tous les parents des malades allergiques candidats à un test de provocation orale au lait de vache.

RÉSULTATS

4 RÉSULTATS

4.1 Patients inclus dans l'étude

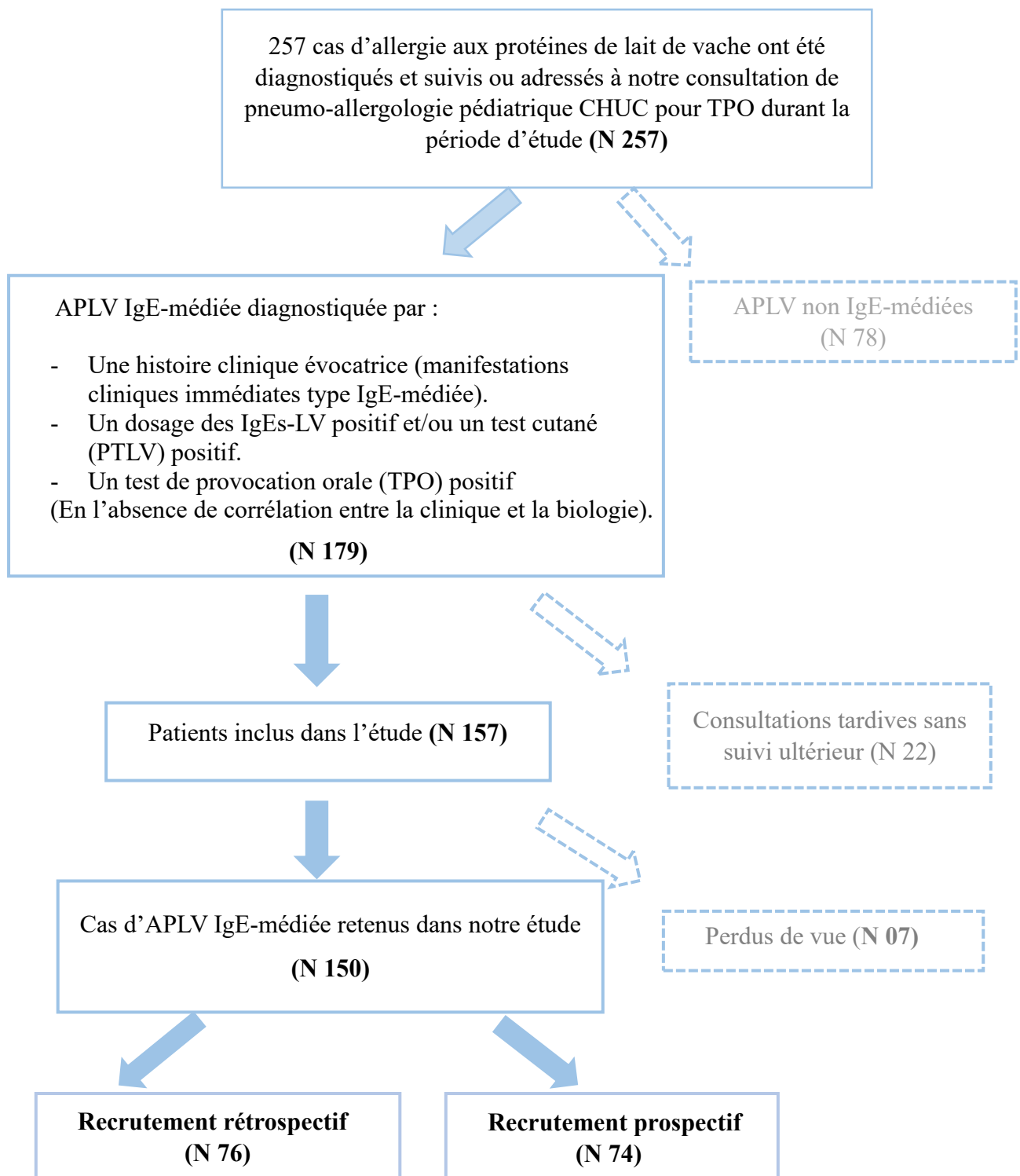


Figure 13. Diagramme de flux récapitulatif de la population étudiée.

4.2 Caractéristiques de la population d'étude

4.2.1 Caractéristiques démographiques

4.2.1.1 Sexe

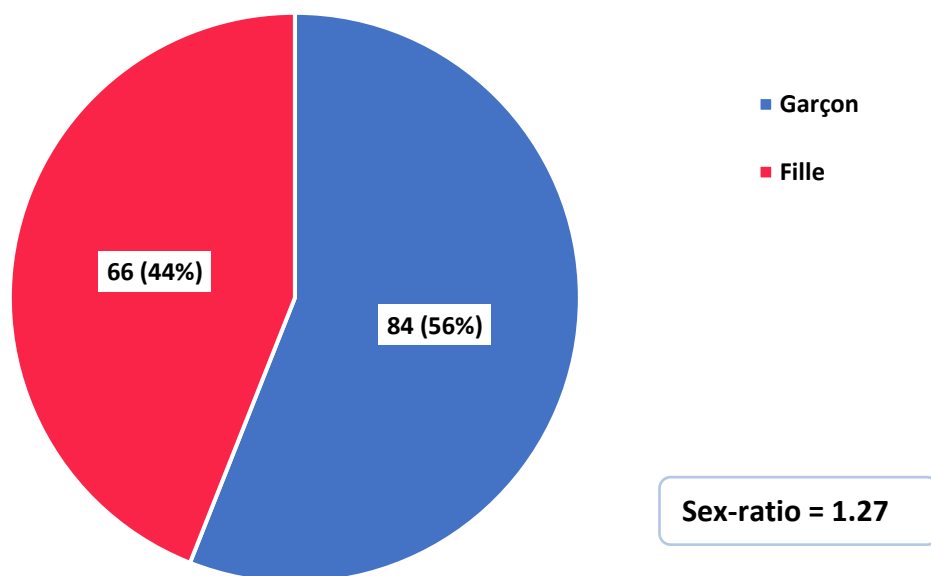


Figure 14. Répartition des patients selon le sexe (n =150).

4.2.1.2 Âge des patients au moment du recrutement

L'âge médian des patients au moment du recrutement était de 13,50 mois (IQR : 8 - 25,25).

Les âges extrêmes variaient de 0 à 74 mois.

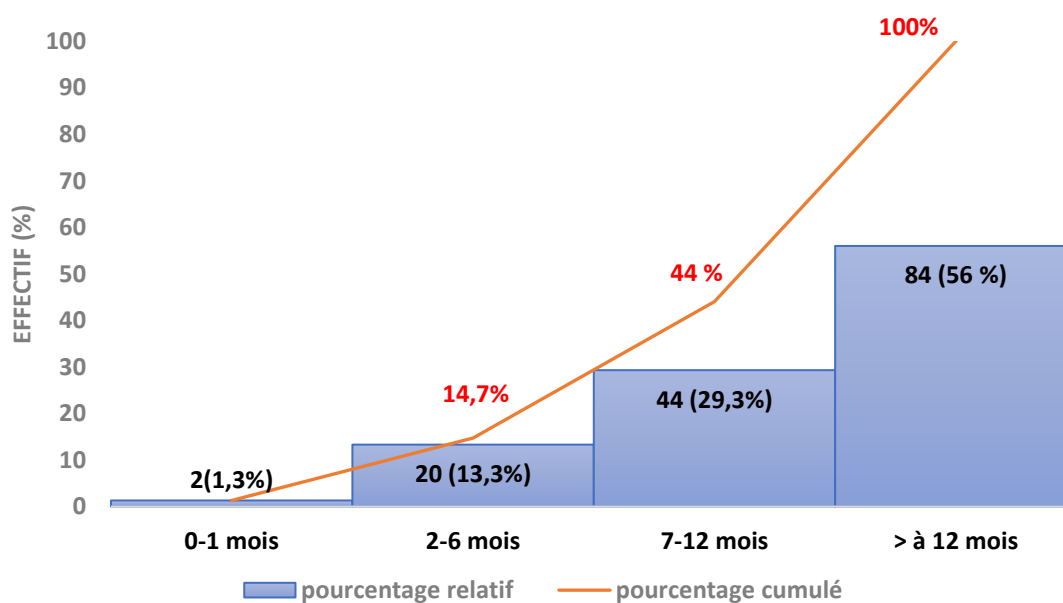


Figure 15. Répartition des patients en fonction de l'âge à l'inclusion (n =150).

4.2.1.3 Années de recrutement

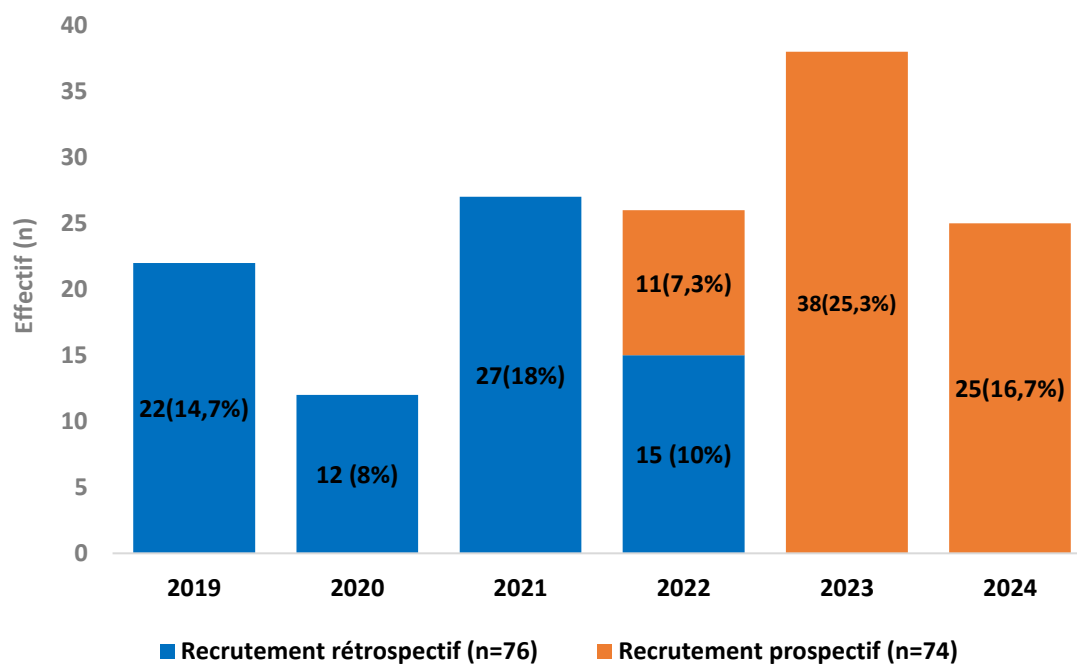


Figure 16. Répartition des patients en fonction de l'année de recrutement (n =150).

4.2.1.4 Mode de recrutement

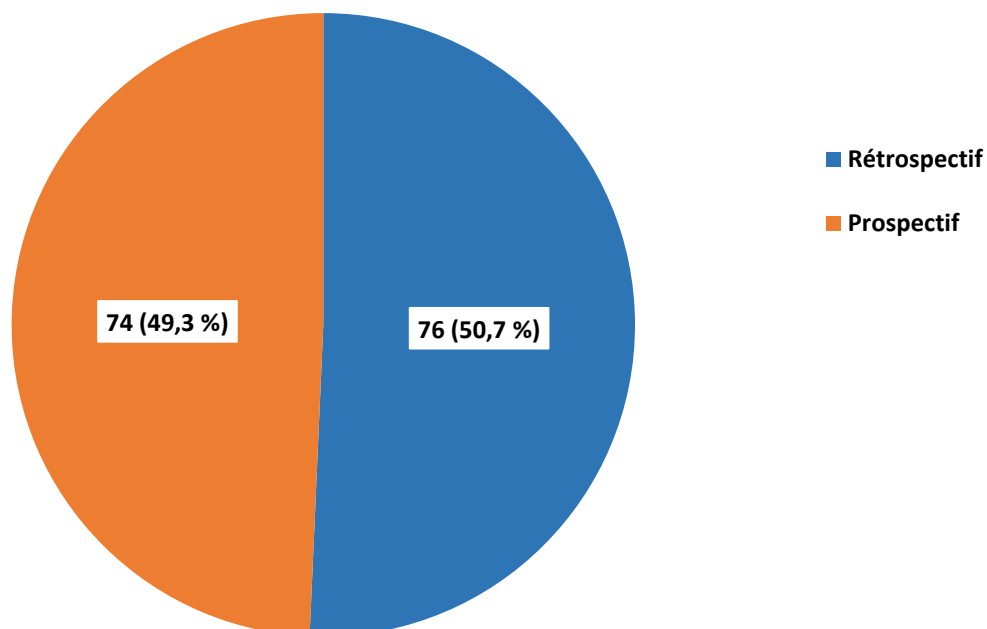


Figure 17. Mode de recrutement des patients inclus dans l'étude (n =150).

4.2.1.5 Provenance des patients

a. Selon la wilaya d'origine

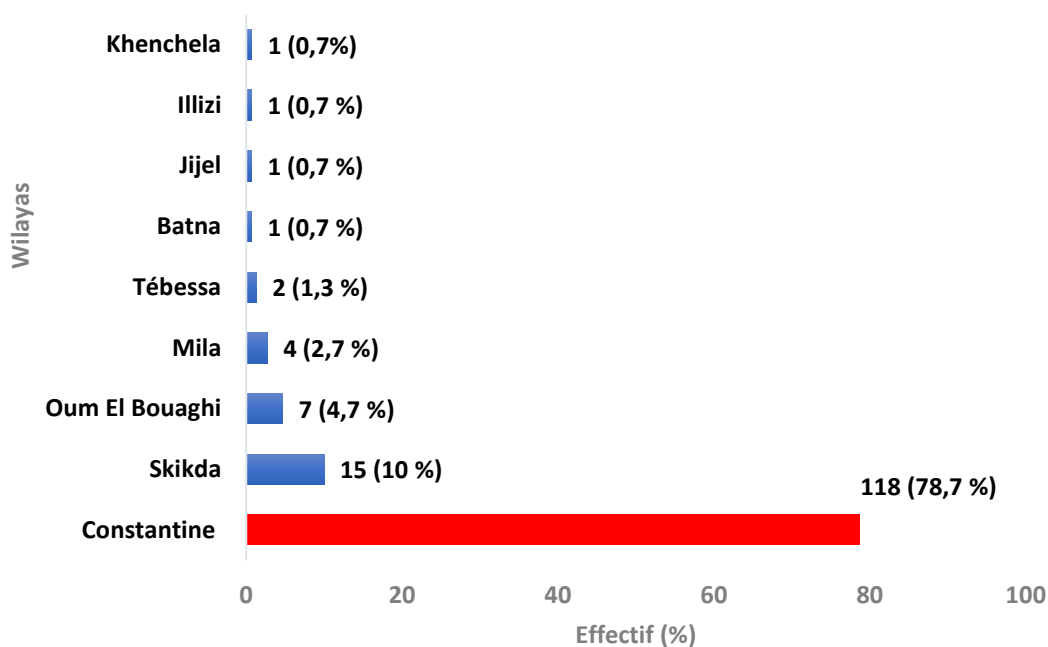


Figure 18. Répartition des patients en fonction de l'origine géographique (n =150).

b. Provenance des patients de la wilaya de Constantine

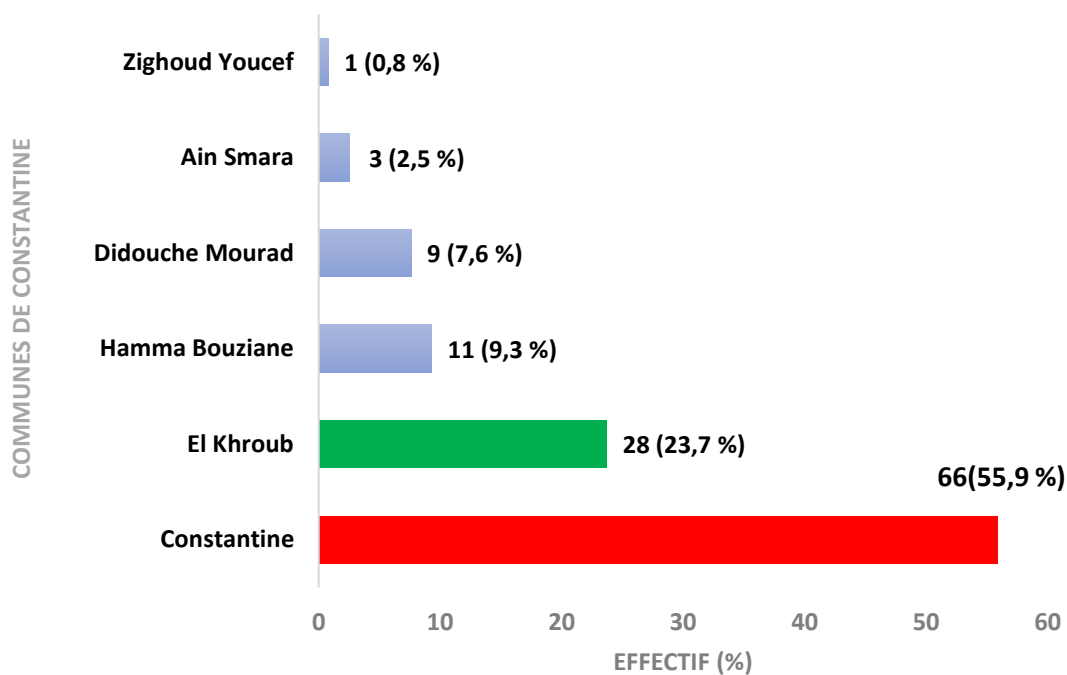


Figure 19. Répartition géographique des patients provenant de la wilaya de Constantine selon la commune (n =150).

4.2.2 Caractéristiques générales des patients à l'inclusion

4.2.2.1 Facteurs associés à l'allergie aux protéines de lait de vache

a. Rang de naissance

Tableau 12. Répartition des cas en fonction du rang de naissance (n =150).

Rang de naissance	N 150 (%)
Rang 1	77 (51,3)
Rang 2	37 (24,7)
Rang 3	28 (18,7)
Rang \geq 4	8 (5,3)

b. Âge gestationnel

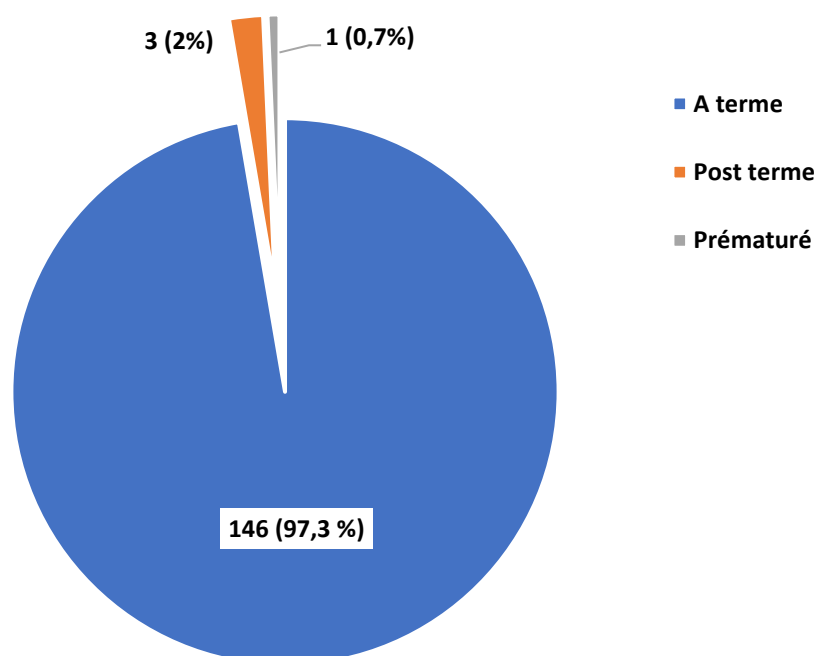


Figure 20. Répartition des patients selon l'âge gestationnel (n =150).

c. Mode d'accouchement

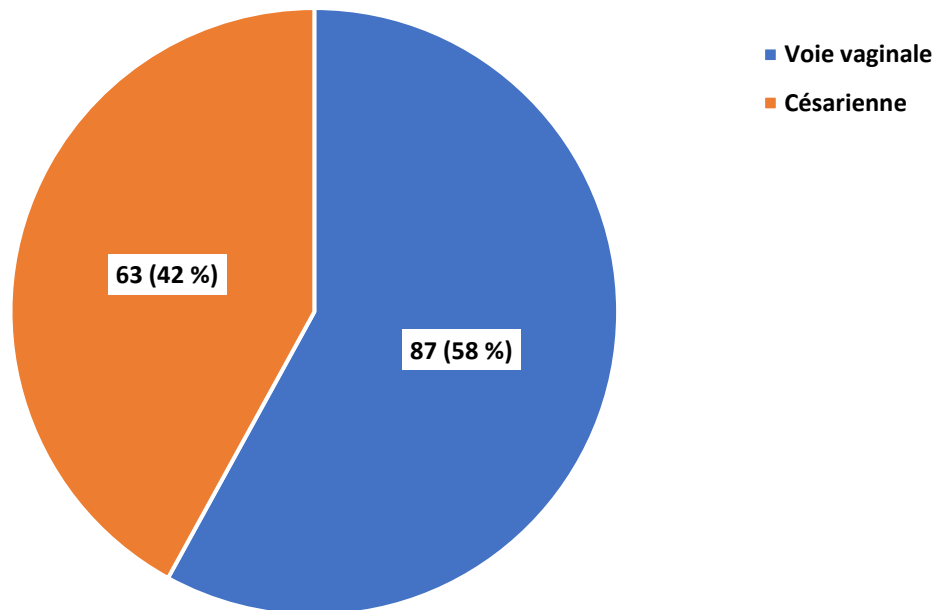


Figure 21. Répartition des patients en fonction du mode d'accouchement (n =150).

d. Supplémentation en vitamine D

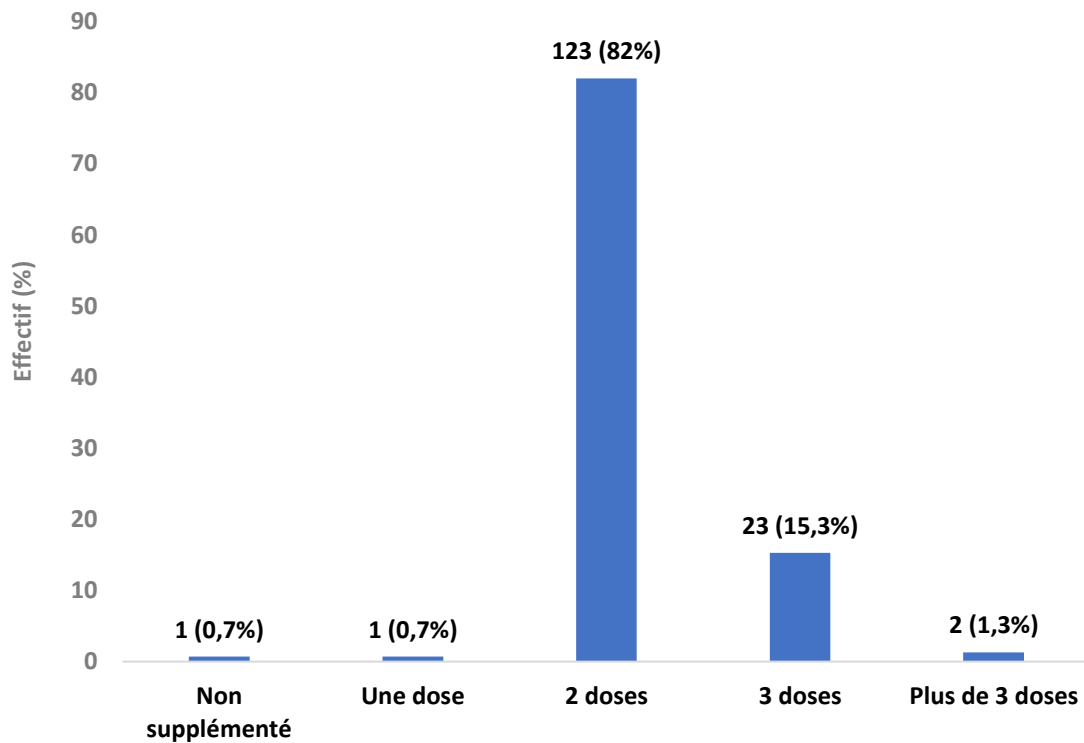


Figure 22. Répartition des cas selon la supplémentation en vitamine D (n =150).

e. Tabagisme passif au cours de la grossesse et la première année de vie

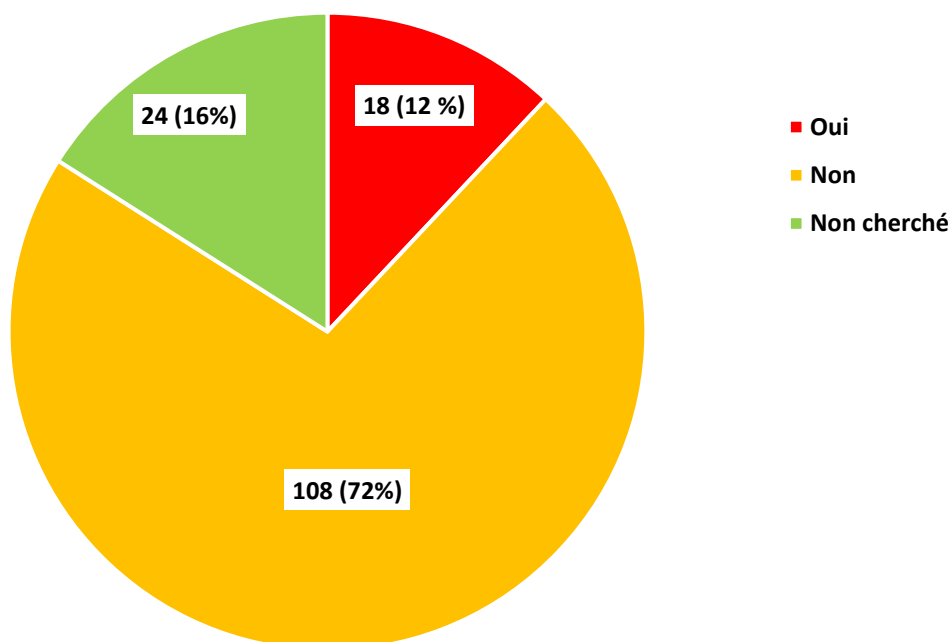


Figure 23. Répartition des patients en fonction de l'exposition à la fumée de tabac durant la grossesse et la première année de vie (n =150).

f. Biberon(s) sensibilisateur(s) précoce(s) au cours des trois premiers jours de vie

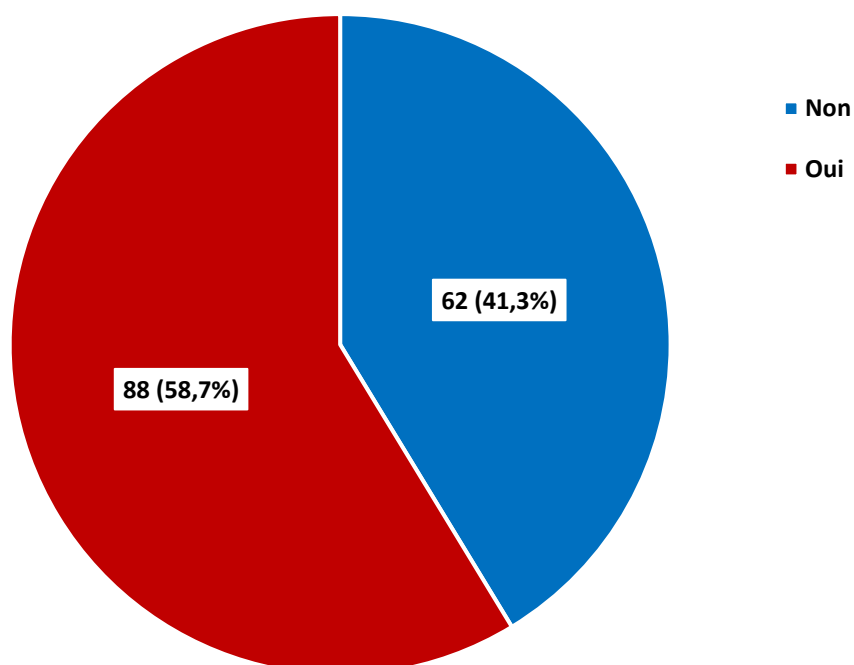


Figure 24. Répartition des cas selon l'introduction d'un substitut de lait au cours des trois premiers jours de vie (n = 150).

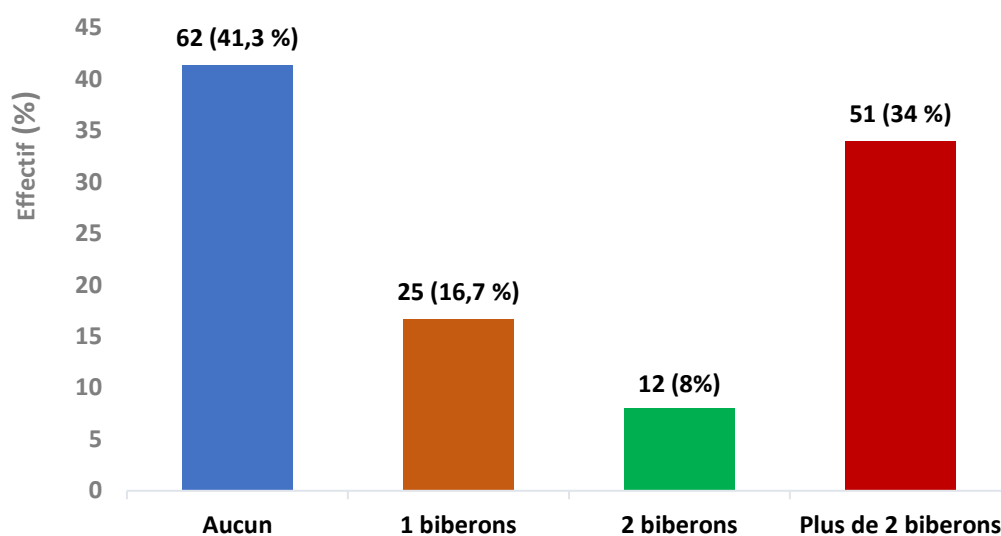


Figure 25. Répartition des cas selon le nombre de biberons de substitut de lait introduits au cours des trois premiers jours de vie (n =150).

g. Mode d'allaitement après les trois premiers jours de vie

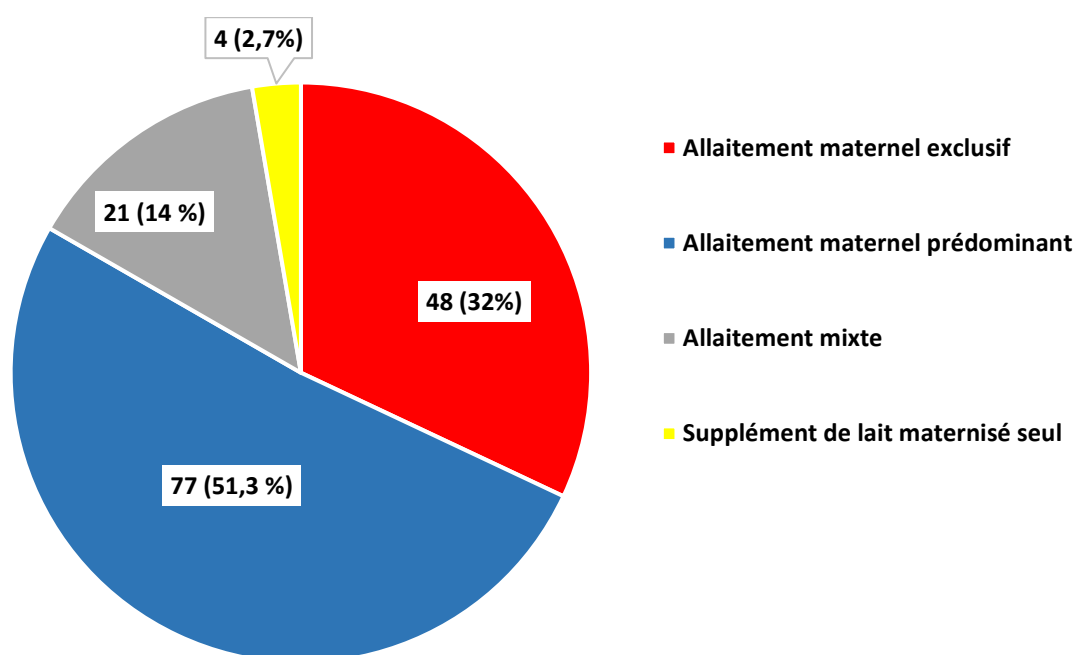


Figure 26. Répartition des patients en fonction du mode d'allaitement après les trois premiers jours de vie (n =150).

h. Âge du sevrage de l'allaitement maternel

L'âge moyen du sevrage des patients était de 16,37 +/- 9,23 mois. L'âge médian était de 18,00 mois (IQR : 8 - 24). Les âges variaient de 1 à 36 mois.

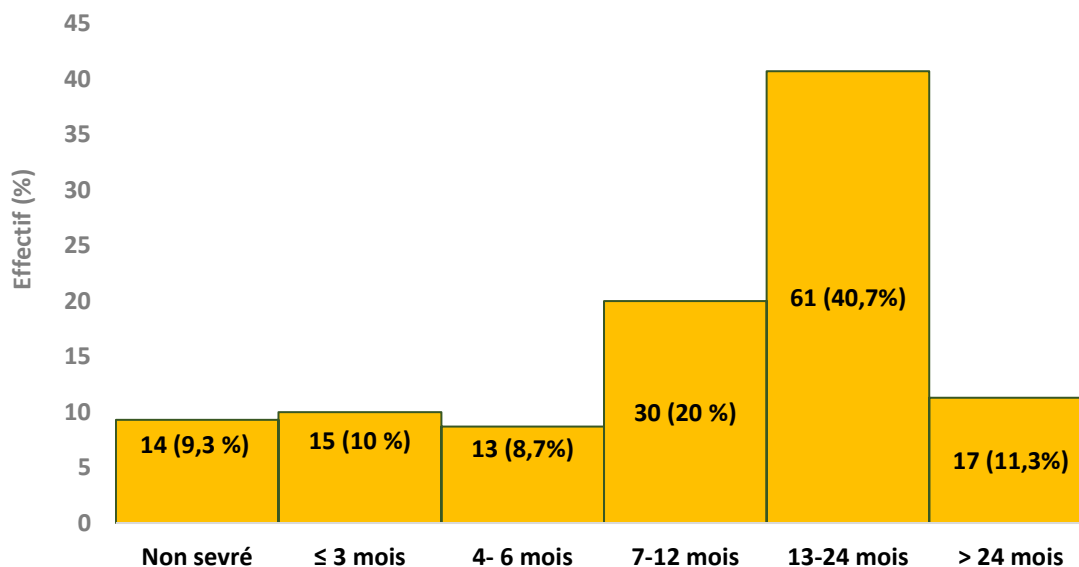


Figure 27. Répartition des patients en fonction de l'âge du sevrage de l'allaitement maternel (n =150).

i. Âge de la diversification

L'âge moyen de la diversification dans notre étude était de 5,61 +/- 1,20 mois. L'âge médian était de 6,00 mois (IQR : 5 - 6). Les âges extrêmes variaient de 3 à 12 mois.

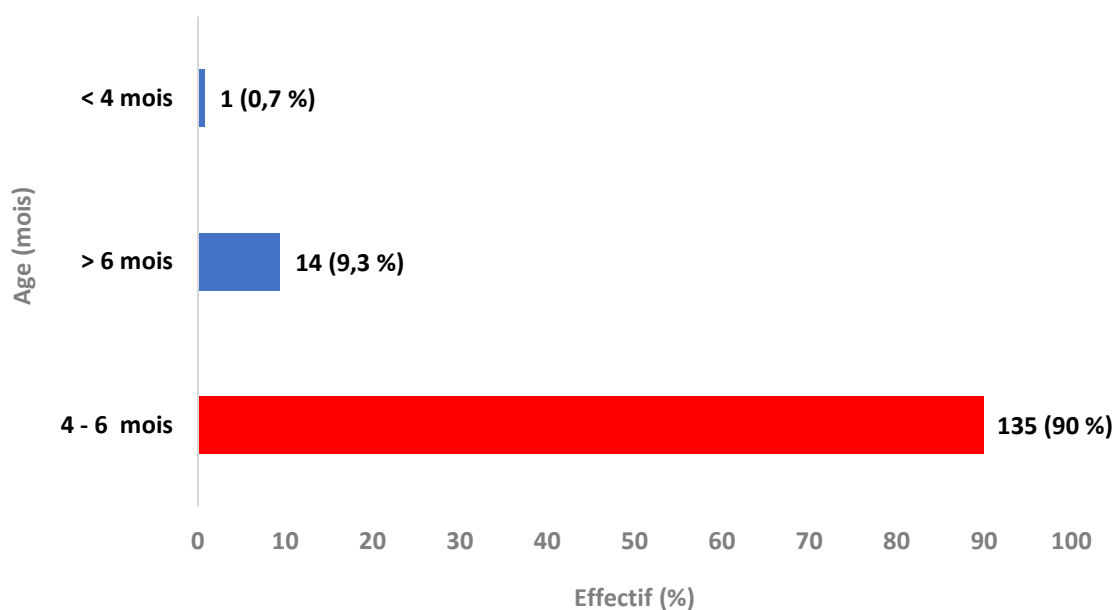


Figure 28. Répartition des patients en fonction de l'âge de la diversification (n =150).

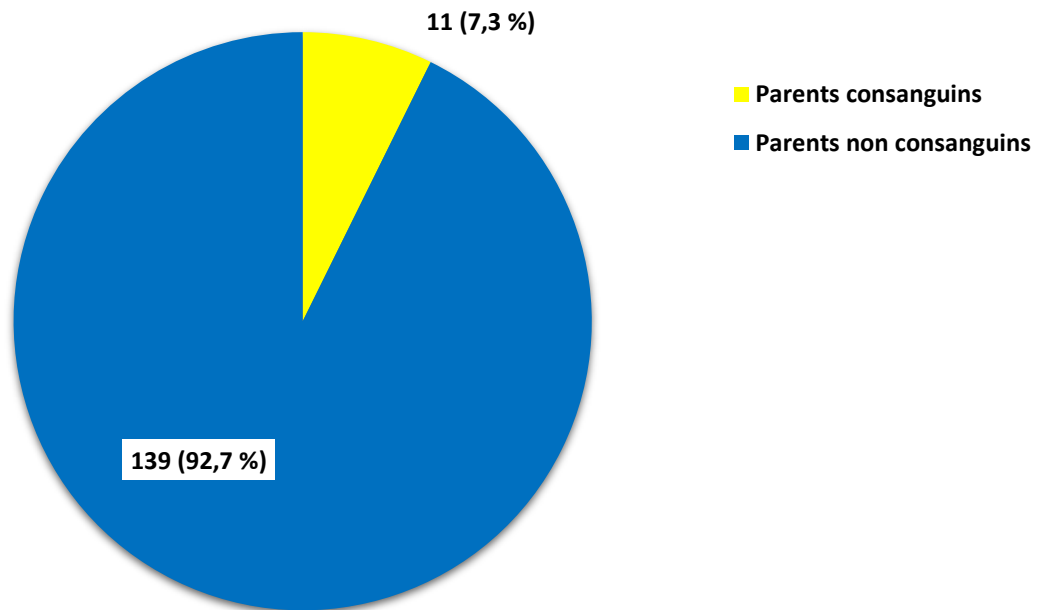
j. Consanguinité

Figure 29. Répartition des patients selon la présence de consanguinité (n =150).

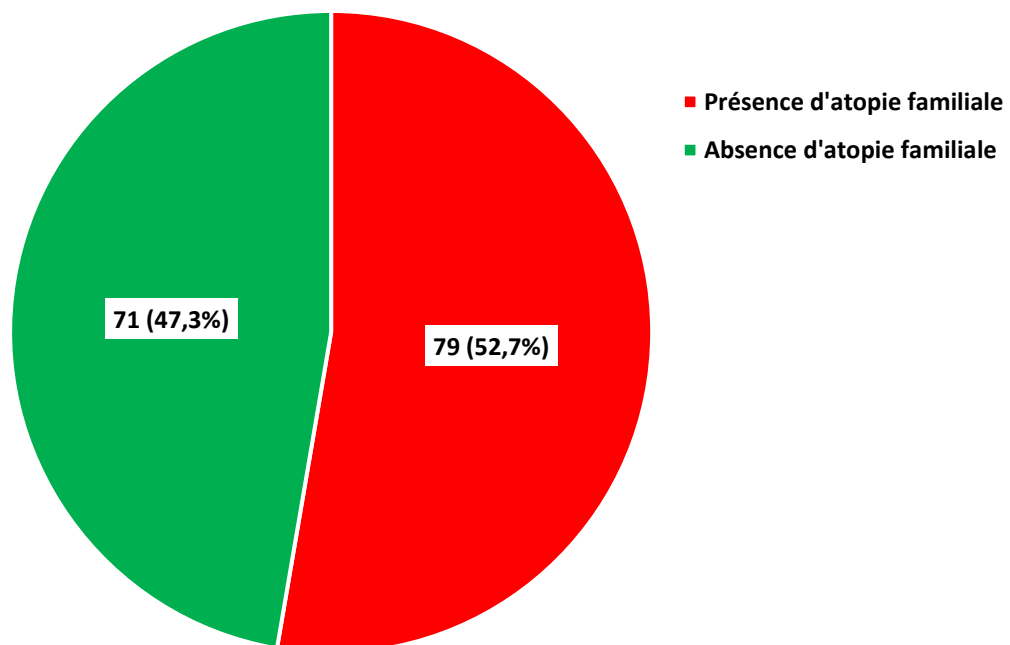
k. Antécédents d'atopie**k.1. Antécédents familiaux d'atopie**

Figure 30. Répartition des patients selon la présence d'atopie familiale (n =150).

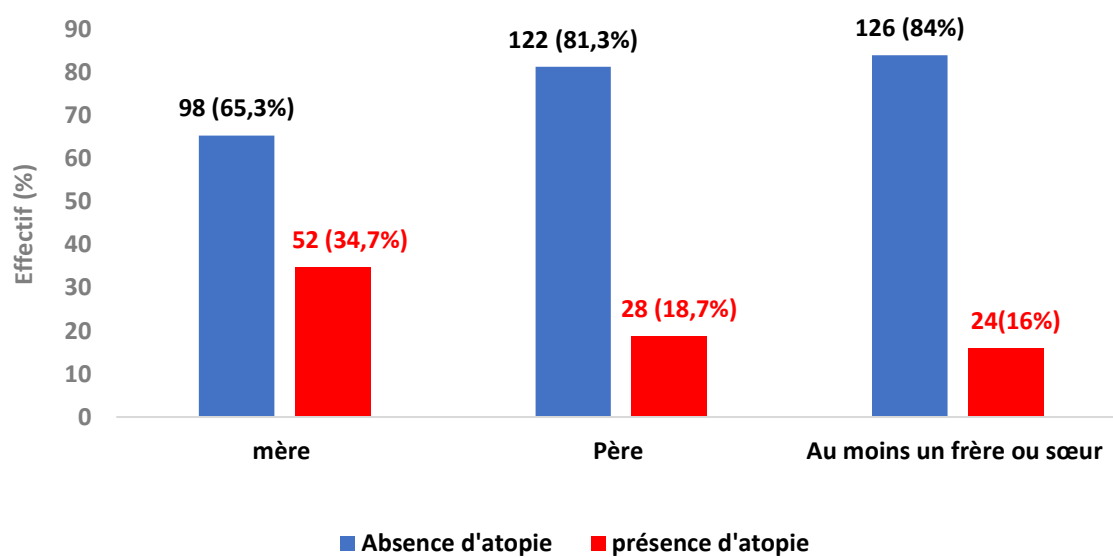


Figure 31. Répartition des antécédents atopiques familiaux selon le lien de parenté (n =150).

- **Maladies allergiques présentes chez les membres de la famille**

Tableau 13. Répartition des maladies allergiques chez les membres de la famille (n =150).

Maladies allergiques	Parents nucléaires N (%)
RCA	53 (35,3)
Asthme	50 (33,3)
APLV	13 (8,7)
Autre AA	4 (2,7)
Eczéma	2 (1,3)

RCA : Rhino-conjonctivite allergique, **AA :** allergie alimentaire.

- **Nombre de membres de la famille proche atteints d'atopie**

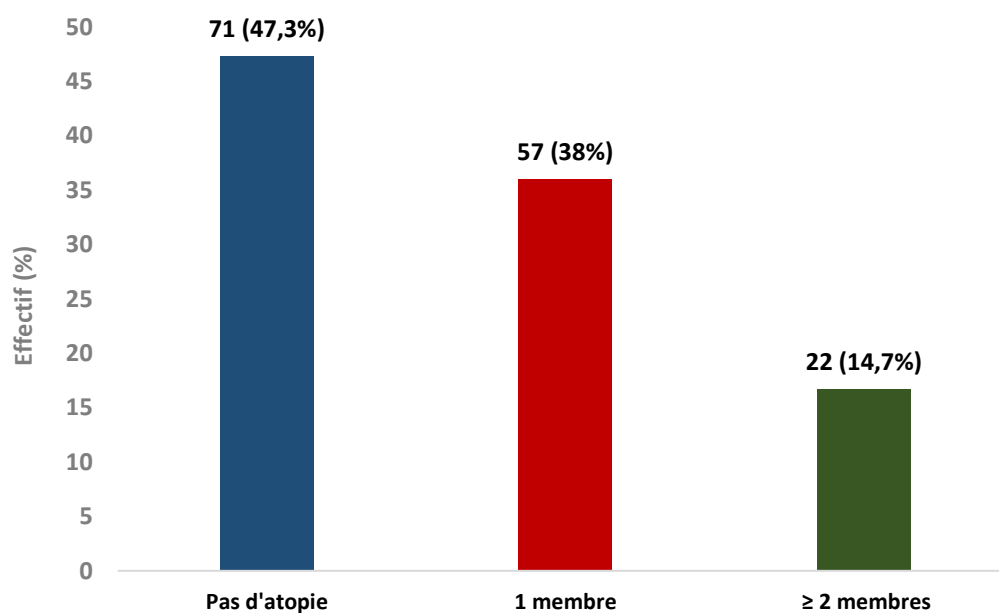


Figure 32. Répartition des antécédents familiaux d'atopie selon le nombre de membres de la famille atteints (n =150).

Tableau 14. Répartition des cas en fonction de la présence d'atopie chez au moins deux membres de la famille (n =150).

Atopie familiale nucléaire	N= 150 (%)
2 parents	10 (6,7)
1 parent avec au moins un frère ou sœur	9 (6,0)
2 Parents et fratrie	3 (2,0)

Tableau 15. Répartition des maladies allergiques selon le lien de parenté (n =150).

Maladies atopiques	Mère N (%)	Père N (%)	Fratrie N (%)
RCA	37 (24,7)	15 (10)	1 (0,7)
Asthme	20 (13,3)	17 (11,3)	13 (8,7)
APLV	2 (1,3)	1 (0,7)	10 (6,7)
Autre AA	3 (2,2)	0 (0,0)	1(0,7)
Eczéma	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)

k.2. Antécédents personnels d'atopie

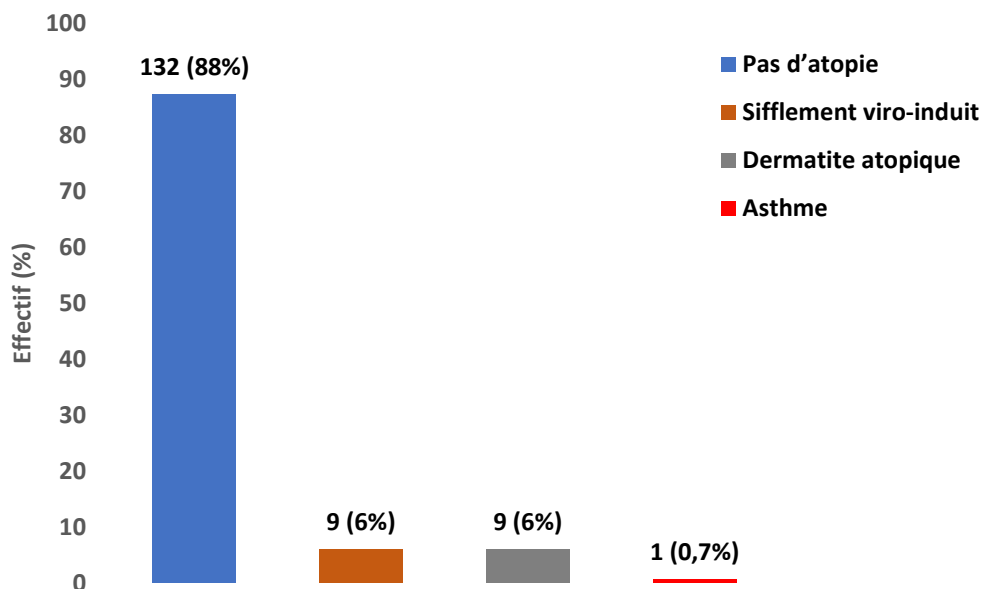


Figure 33. Répartition des cas selon l'existence ou non d'antécédents personnels d'atopie ou de sifflement viro-induit (n = 150).

4.3 Diagnostic de l'APLV IgE-médiée

4.3.1 Médecin ayant orienté les patients

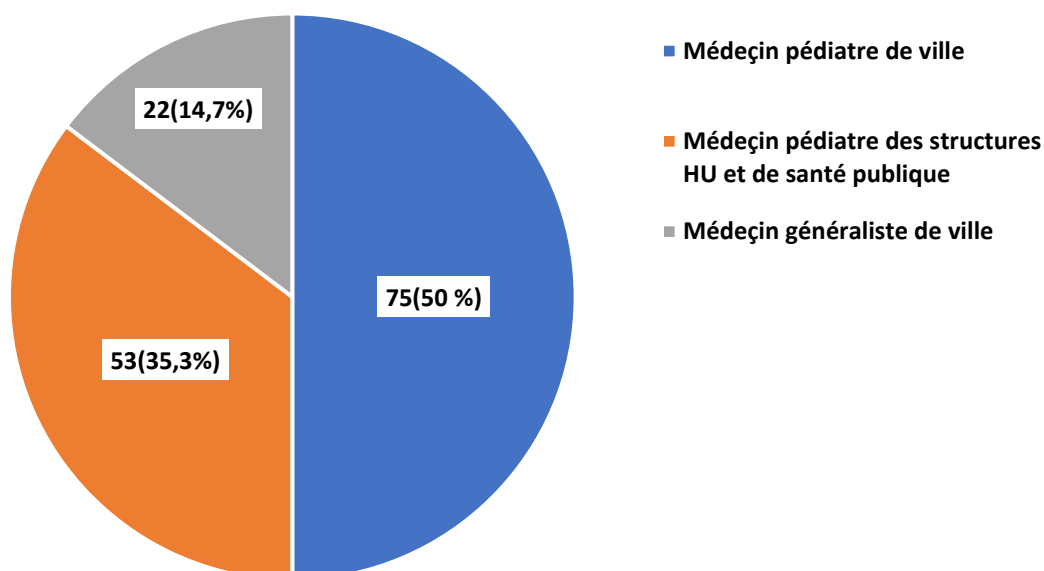


Figure 34. Répartition des patients selon le médecin qui a assuré la prise en charge de l'accident allergique inaugural (n=150).

4.3.2 Caractéristiques cliniques de la population étudiée

4.3.2.1 Âge de début de la maladie

L'âge moyen du début des symptômes des patients inclus dans notre étude était de $3,97 \pm 2,61$ mois. L'âge médian était de 4 mois (IQR : 1-6). Les âges variaient de 0 à 12 mois.

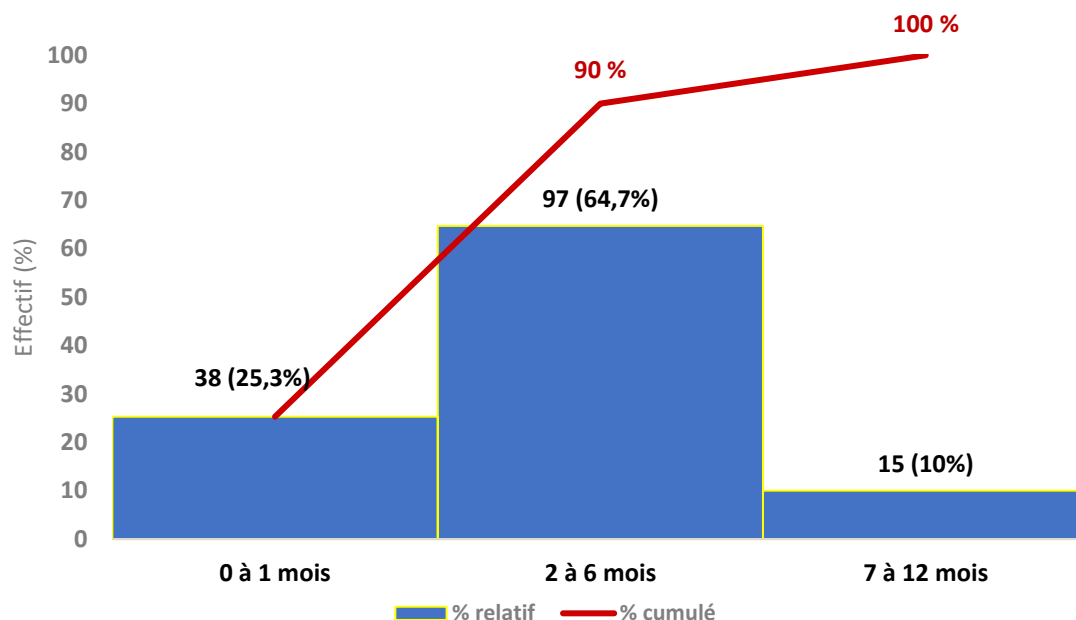


Figure 35. Répartition des patients selon l'âge de début de la symptomatologie allergique (n=150).

- **Âge du début de la symptomatologie en fonction du sexe**

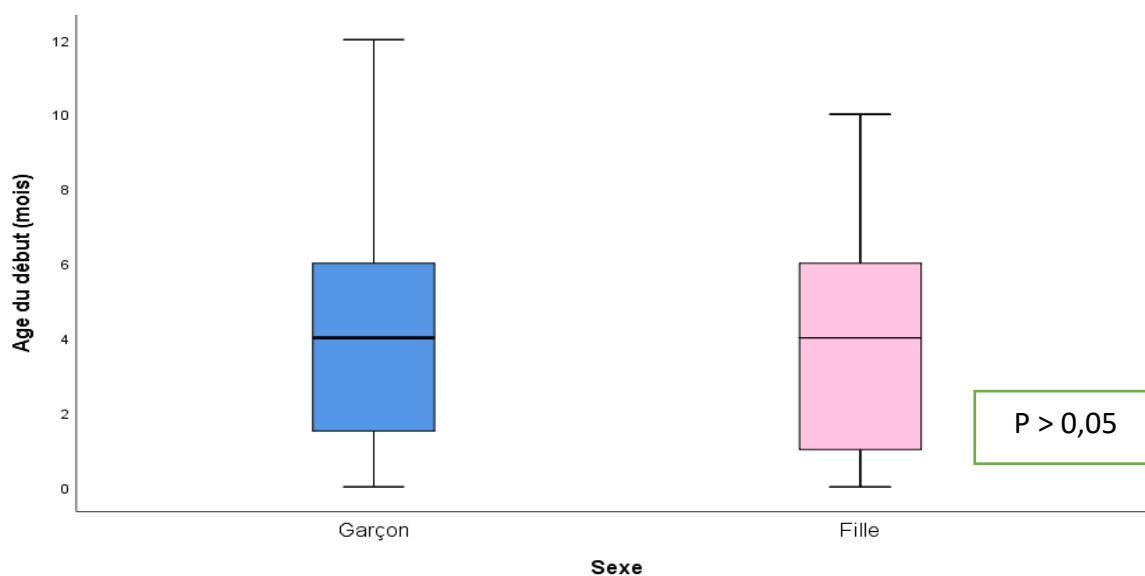


Figure 36. Répartition des patients selon le sexe et l'âge de début de la symptomatologie allergique (n =150).

4.3.2.2 L'aliment qui a causé l'accident allergique

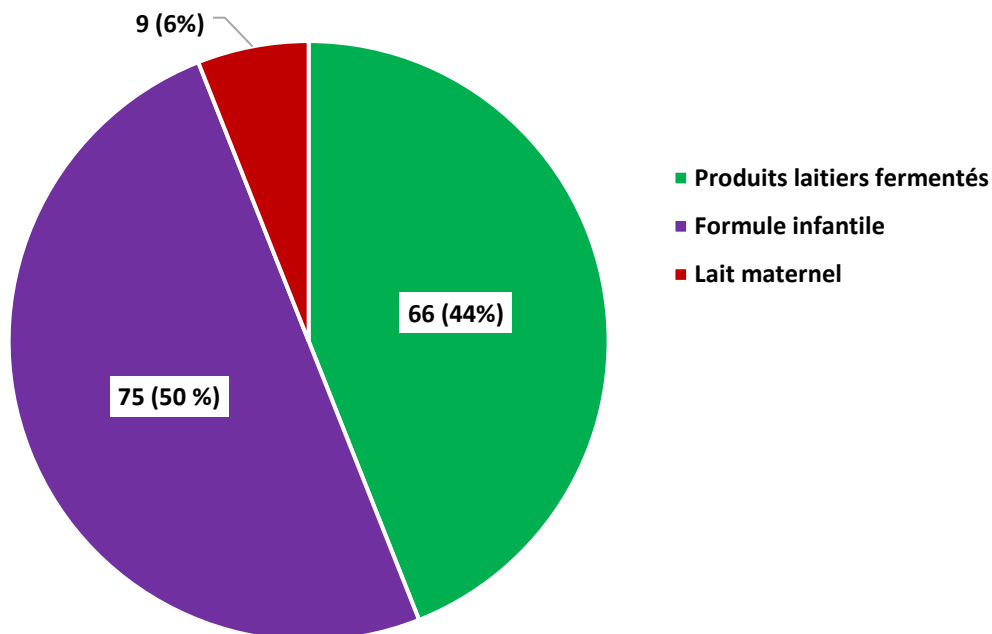


Figure 37. Répartition des cas selon l'aliment impliqué dans la première réaction allergique (n=150).

4.3.2.3 Rang d'exposition au lait de vache responsable de l'apparition des symptômes

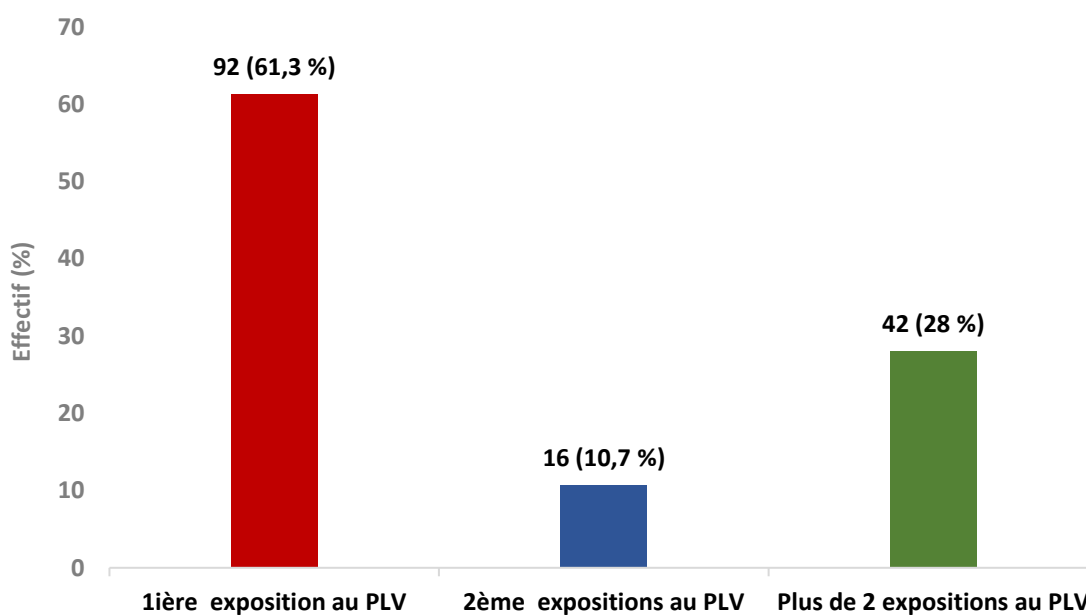


Figure 38. Répartition des patients en fonction du rang de l'exposition au lait de vache à l'origine de l'accident allergique inaugural (n=150).

Tableau 16. Répartition des patients en fonction du rang d'exposition au lait de vache à l'origine de l'accident allergique inaugural après la mise en route de l'allaitement maternel (n=125).

Rang d'expositions au LV	Présence d'un biberon précoce sensibilisateur (n=77) (%)	Absence du biberon précoce sensibilisateur (n=48) (%)
1 exposition au PLV	48 (38,4)	37 (29,6)
2 expositions au PLV	10 (8,0)	3 (2,0)
Plus de 2 expositions au PLV	19 (15,2)	8 (6,4)
Total	77 (61,6)	48 (38,4)

4.3.2.4 Délai entre l'ingestion de lait de vache et l'apparition des symptômes cliniques

Dans la majorité des cas, la réaction allergique est apparue immédiatement (quelques minutes) après l'ingestion du lait de vache.

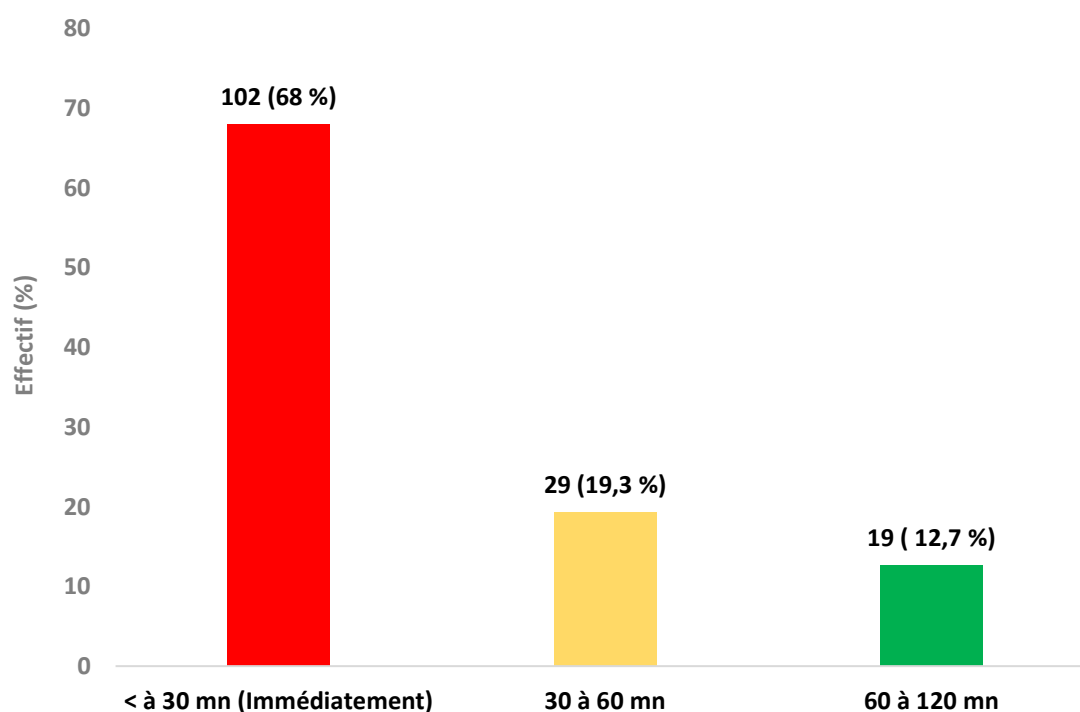


Figure 39. Répartition des cas selon le délai d'apparition des manifestations cliniques après ingestion de lait de vache (mn) (n =150).

4.3.2.5 Manifestations cliniques des réactions allergiques IgE-médiées aux PLV

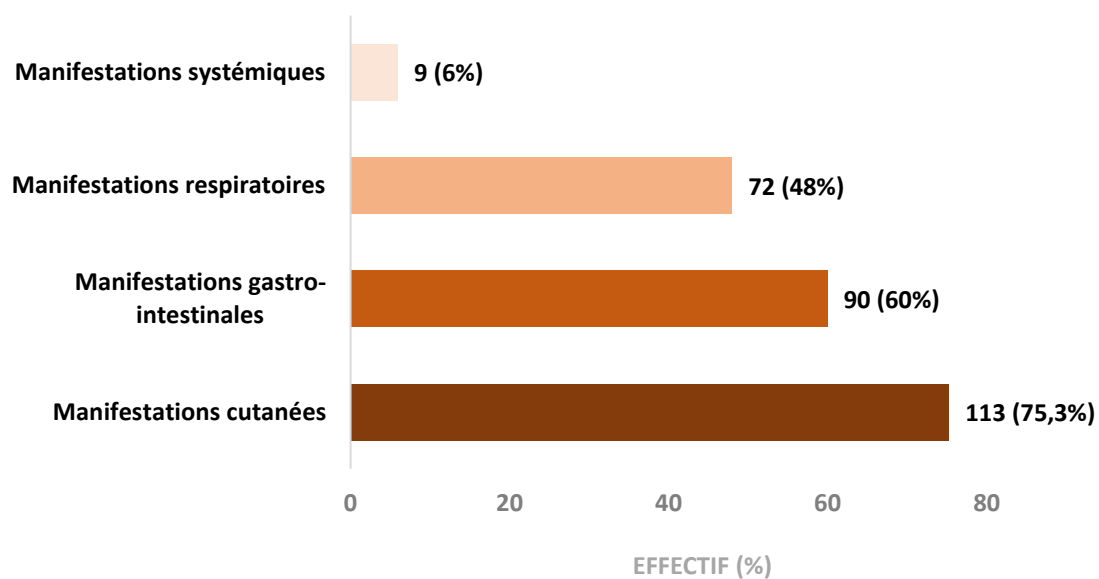


Figure 40. Répartition des patients selon le type de manifestations cliniques observées.

a. Manifestations cutanées

Tableau 17. Description des réactions allergiques cutanées au moment de la présentation.

Manifestations cliniques	N (%)
Manifestations Cutanées	113 (75,3)
Prurit	38 (25,3)
Urticaire aiguë	109 (72,7)
Urticaire localisée (Péri buccale ou visage)	47 (31,3)
Urticaire généralisée	62 (41,3)
Angioedème	42 (28,0)
Angioedème localisé (Péri buccal ou visage)	15 (10,0)
Angioedème généralisé	27 (18,0)
Poussée d'eczéma	10 (6,7)

b. Manifestations gastro-intestinales

Tableau 18. Description des réactions allergiques gastro-intestinales au moment de la présentation.

Manifestations cliniques	N (%)
Gastro-intestinales	90 (60,0)
Douleur abdominale aiguë	10 (6,7)
Vomissement aigu	74 (49,3)
Diarrhée aiguë	40 (26,7)

c. Manifestations respiratoires

Tableau 19. Description des réactions allergiques respiratoires au moment de la présentation.

Manifestations cliniques	N (%)
Respiratoires	72 (48,0)
Rhino-conjonctivite	37 (24,7)
Toux	12 (8,0)
Dysphonie/Stridor	11 (7,3)
Wheezing	7 (4,7)
Dyspnée sifflante	36 (24,0)
Dyspnée laryngée	6 (4,0)

d. Manifestations systémiques

Tableau 20. Description des réactions allergiques systémiques au moment de la présentation.

Manifestations cliniques	N (%)
Manifestations systémiques	9 (6,0)
Malaise/hypotonie	8 (5,3)
Pâleur cutanéomuqueuse	2 (1,3)
Hypotension	2 (1,3)
Tachycardie	1 (0,7)

e. La symptomatologie clinique par système d'organe

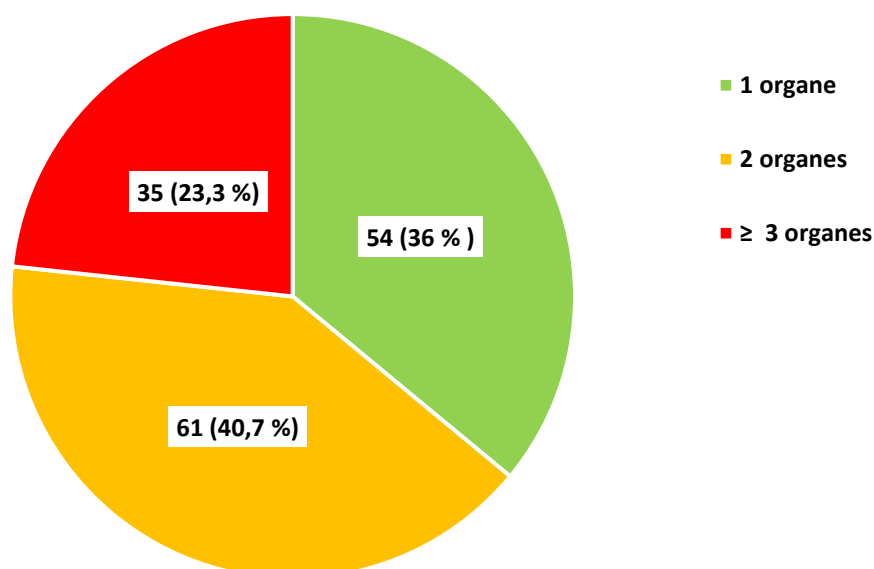


Figure 41. Répartition des patients en fonction de la symptomatologie allergique par système d'organes (1 ou plusieurs) (n =150).

4.3.2.6 Niveau de gravité clinique de l'accident allergique selon l'Organisation mondiale d'allergie (OMA)

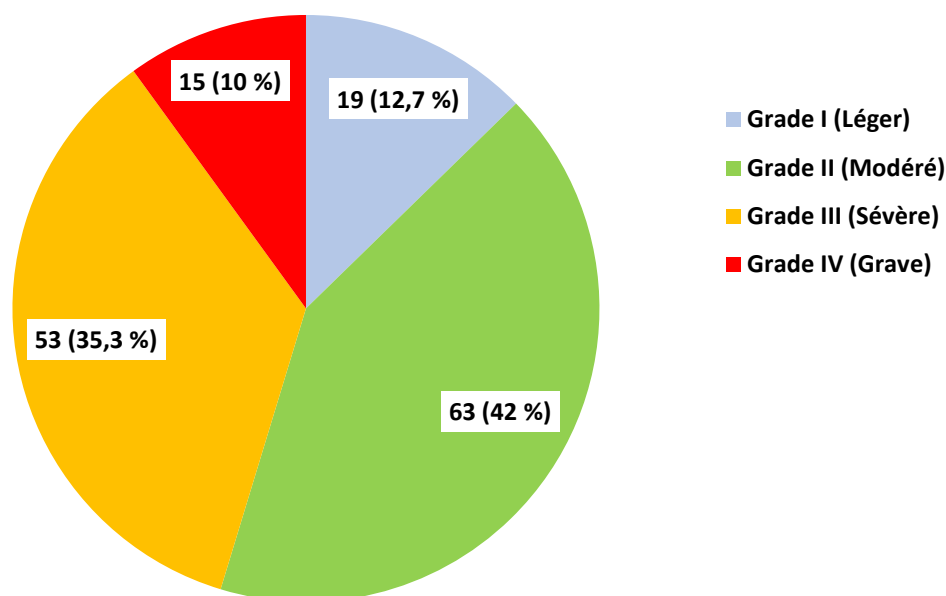


Figure 42. Répartition des patients selon la gravité du tableau clinique initial (n =150).

4.3.3 Exploration allergologique

4.3.3.1 Caractéristiques immuno-allergiques au moment du diagnostic

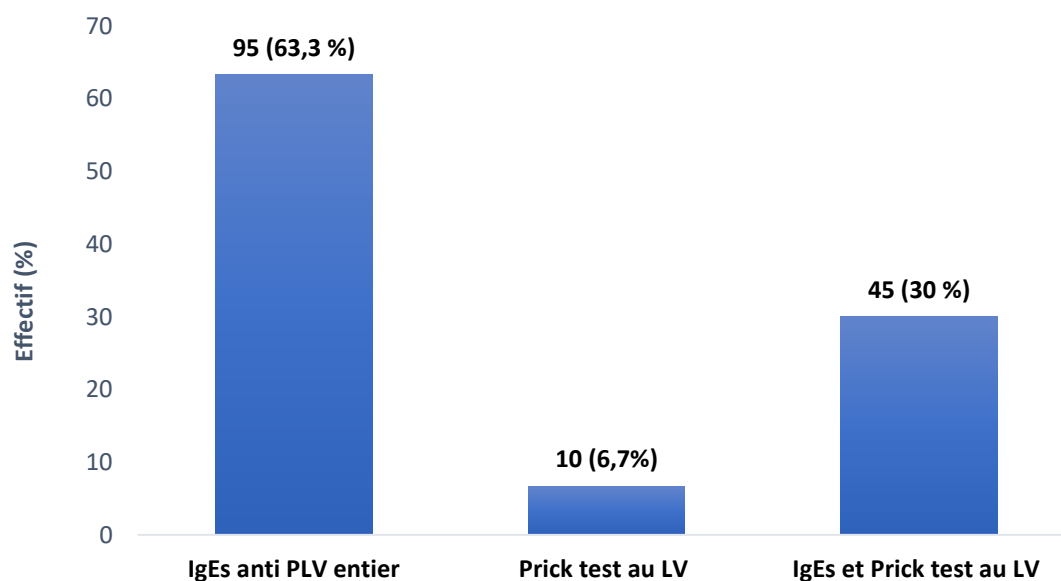


Figure 43. Répartition des patients en fonction du bilan allergologique demandé au moment du diagnostic (n = 150).

a. Dosage des immunoglobulines E sériques spécifiques pour le lait de vache entier au moment du diagnostic

Le taux moyen des IgEs-LV au moment du diagnostic des patients inclus dans notre étude était de $14,87 \pm 24,85$ KU/L. Le taux médian était de 3,23 (IQR : 0,77 - 14,17) KU/L. Les taux variaient de 0,1 - 100 KU/L.

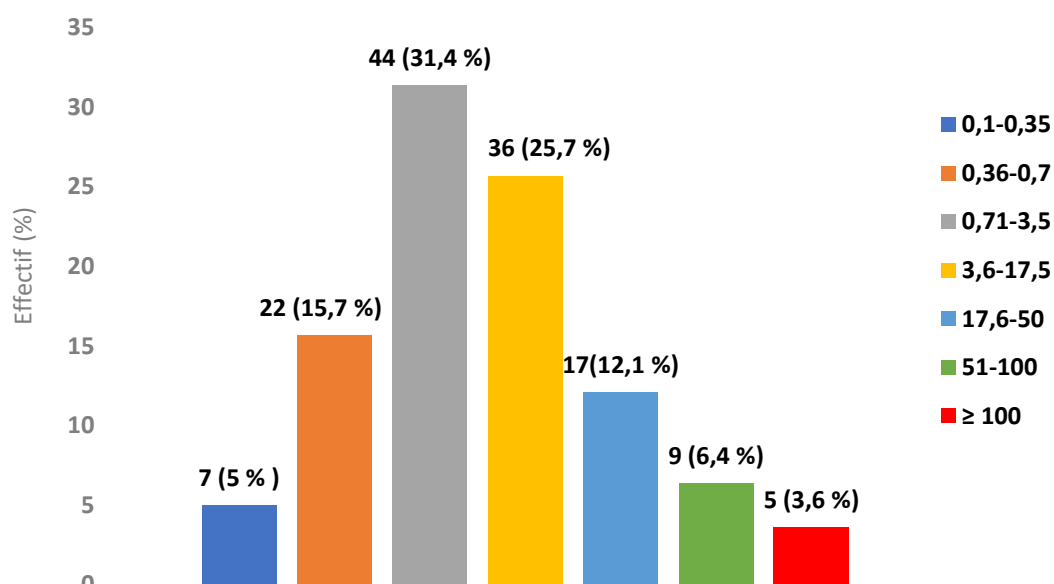


Figure 44. Répartition des patients selon le taux d'IgEs anti-LV entier au moment du diagnostic (KU/L) (n=140).

Tableau 21. Taux d'IgE spécifiques anti-PLV (ses protéines) (KU/L) (n=43).

Taux d'IgEs (KU/L)	Caséine (N 43)	Alfa-lactalbumine (N 43)	Béta-lactoglobuline (N 43)
Taux moyen ± écart type	$7,32 \pm 11,19$	$8,93 \pm 14,49$	$13,51 \pm 20,83$
Taux médian (IQR)	1 (IQR : 0,14 - 17)	2 (IQR : 0,75 - 13)	3,05 (IQR : 0,52 - 17,95)
Taux extrêmes (Min - Max)	0,1 - 46	0,1 - 73	0 - 84

b. Prick test au lait de vache frais au moment du diagnostic

La taille moyenne de la papule du PTLV des patients inclus dans notre étude était de $9 \pm 4,9$ mm. La taille médiane était de 8 mm (IQR : 5 – 12). Les tailles extrêmes variaient de 0 à 25 mm.

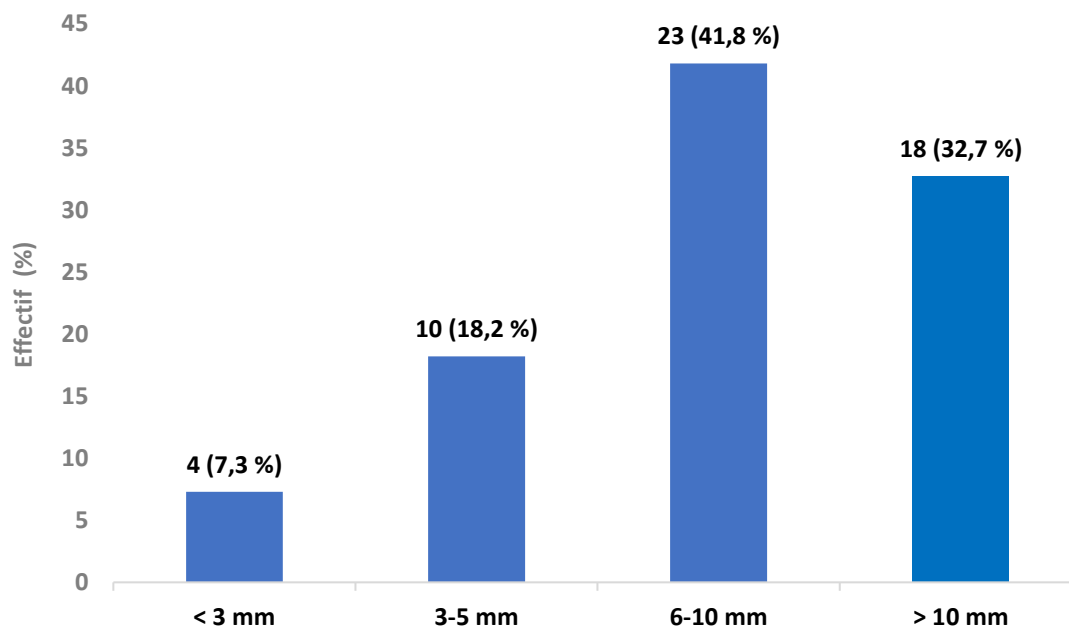


Figure 45. Répartition des patients en fonction des résultats du PTLV frais au moment du diagnostic (n=55).

4.3.4 Reproductibilité des symptômes

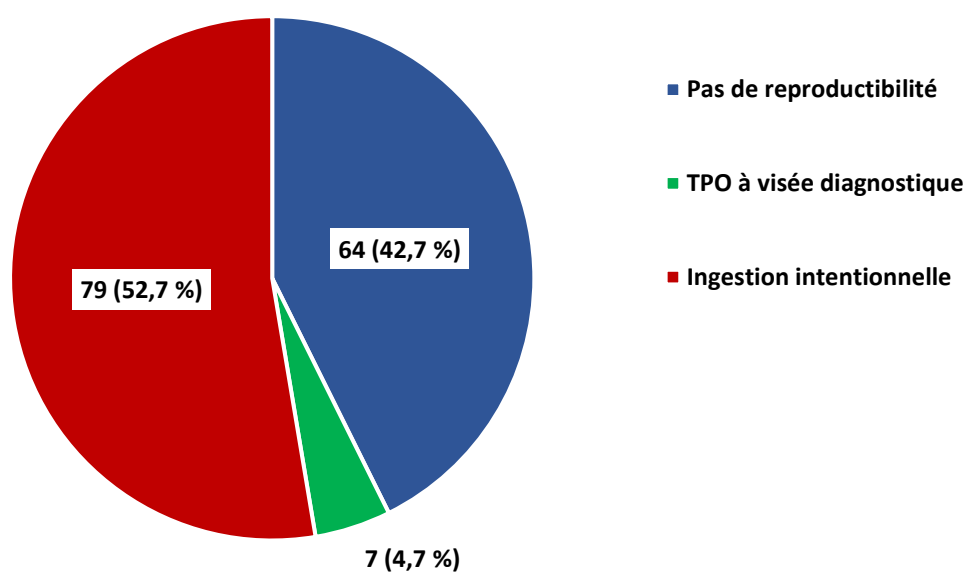


Figure 46. Répartition des patients selon le type de reproductibilité des symptômes (n =150).

4.3.5 Diagnostic positif

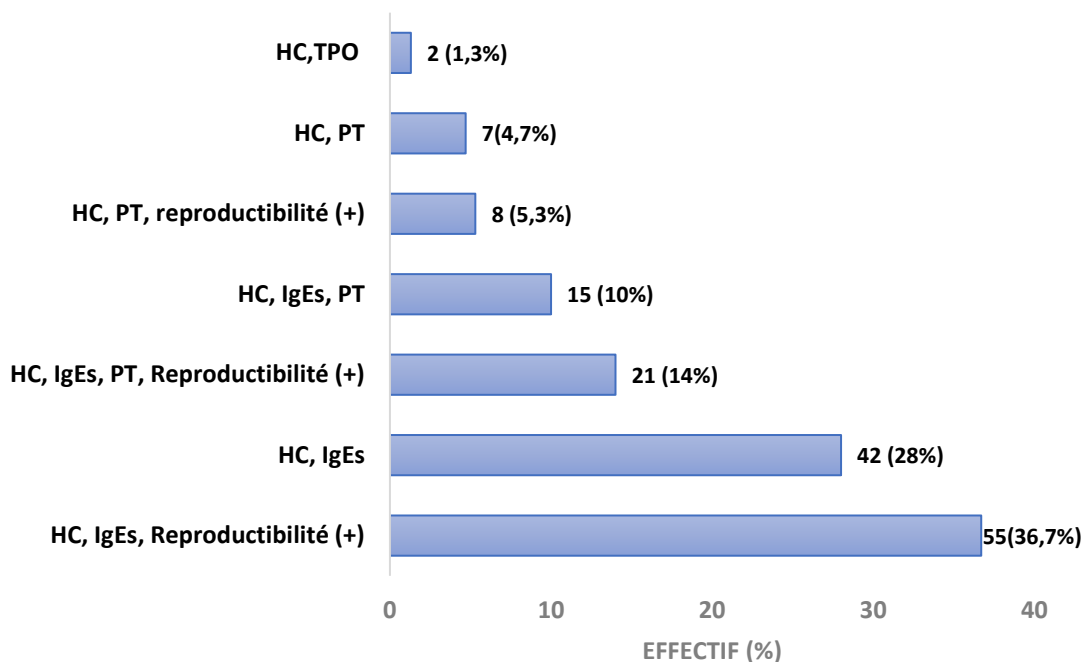


Figure 47. Répartition des cas selon les modalités diagnostiques utilisées (n =150).

(HC : histoire clinique évocatrice, PT : prick-test lait de vache, IgEs : IgE spécifiques anti-LV).

4.3.6 Âge des patients au moment du diagnostic

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de $5,51 \pm 3,03$. L'âge médian était de 6,00 mois (IQR : 3 – 8). Les âges extrêmes variaient de 0 à 12 mois.

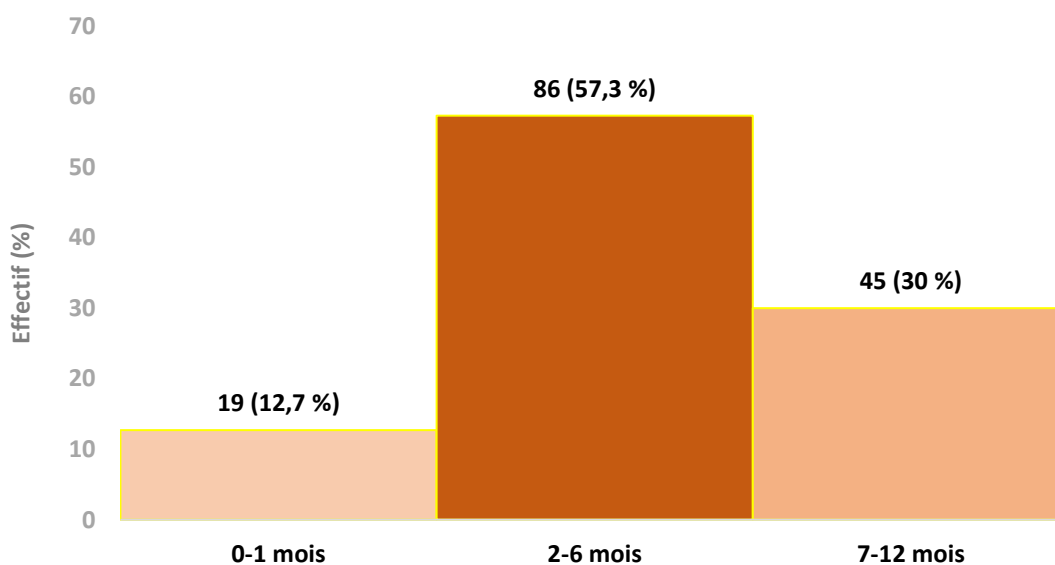


Figure 48. Répartition des cas en fonction de l'âge au moment du diagnostic (n =150).

4.3.7 Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic

Un délai moyen de $1,55 \pm 2,16$ mois a été observé entre l'apparition de la réaction et la première consultation ; un délai médian était de 1,00 mois (IQR : 0 – 2) avec des extrêmes de 0 à 9 mois.

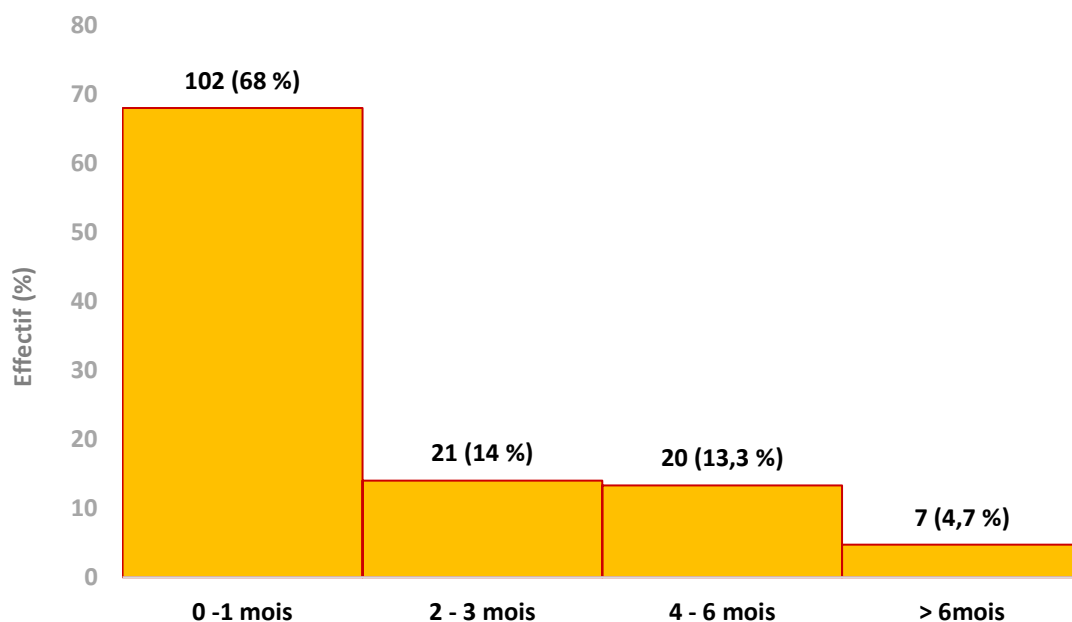


Figure 49. Répartition des patients en fonction du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic (n =150).

- **Temporalité du diagnostic par rapport au premier accident allergique**

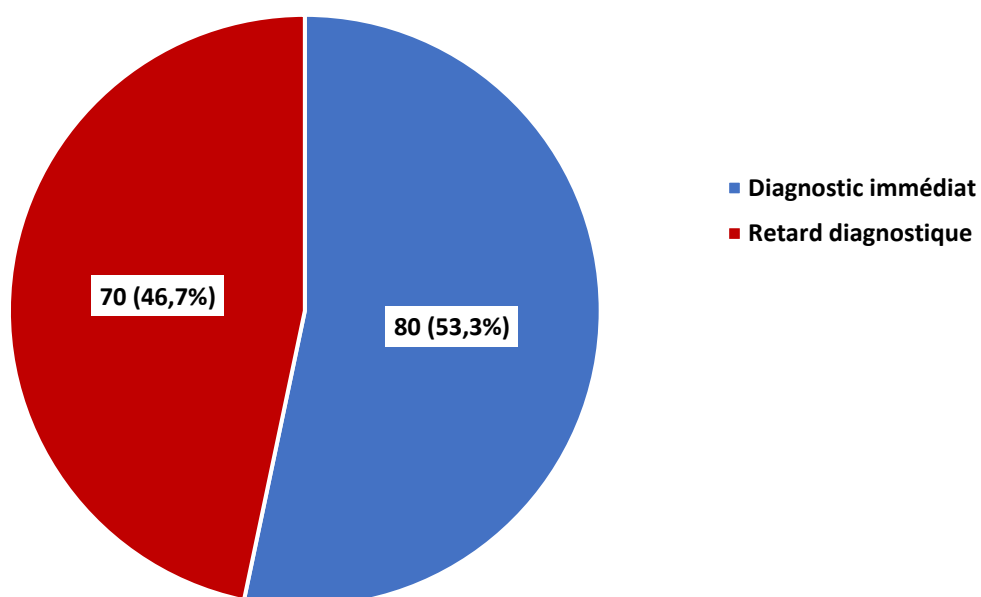


Figure 50. Répartition des patients selon la présence ou non d'un retard diagnostique (n =150).

- Causes du retard diagnostique

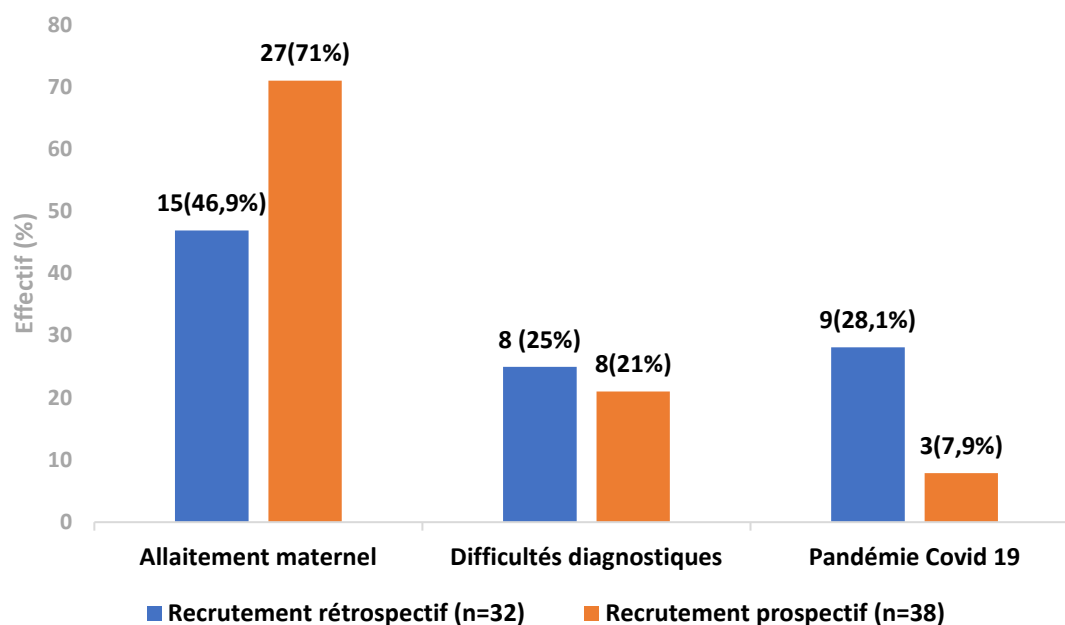


Figure 51. Répartition des patients selon la cause du retard diagnostique (n=70).

4.4 Prise en charge thérapeutique

4.4.1 Prise en charge de l'accident allergique inaugural

a. Accès aux soins primaires lors de l'accident allergique inaugural

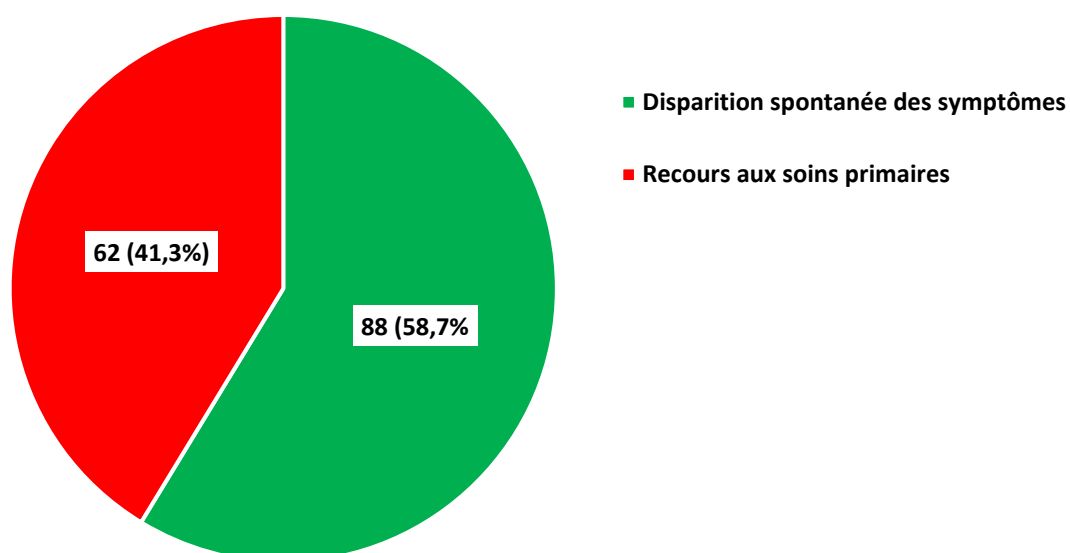


Figure 52. Répartition des cas selon le recours aux soins primaires au moment de l'accident allergique inaugural (n =150).

b. Prise en charge médicale de l'accident allergique inaugural

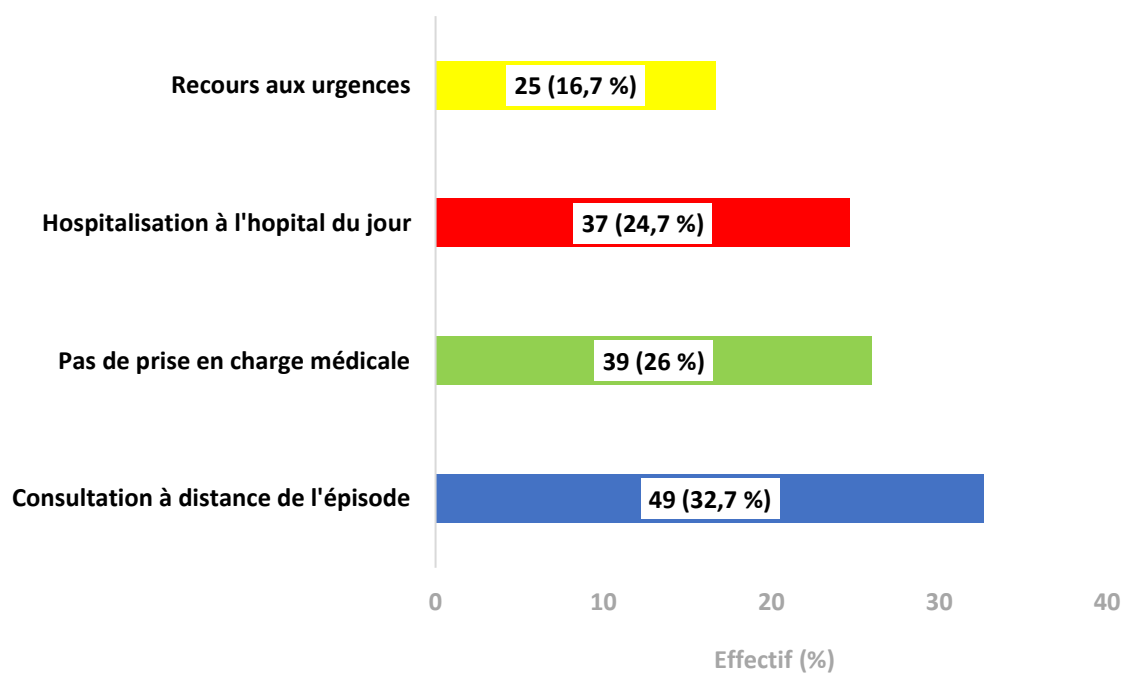


Figure 53. Répartition des cas en fonction de la prise en charge de l'accident allergique inaugural (n=150).

4.4.2 Prise en charge diététique initiale avant la diversification alimentaire

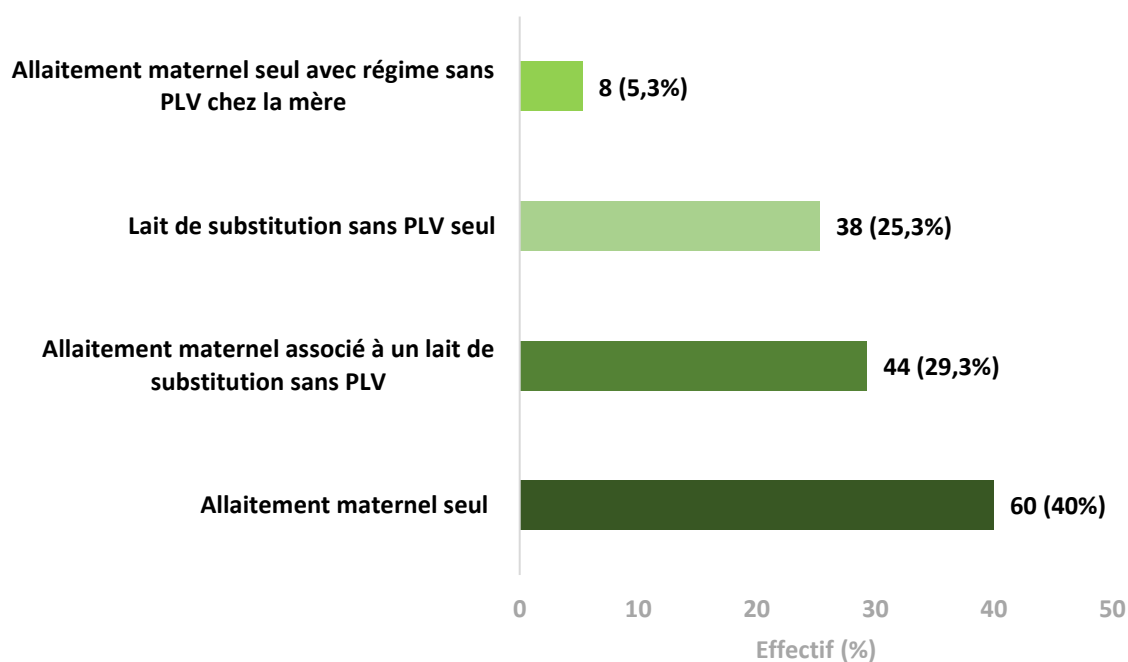


Figure 54. Répartition des cas en fonction de la prise en charge diététique initiale (n=150).

- **Types de lait de substitution sans PLV utilisés dans la prise en charge initiale**

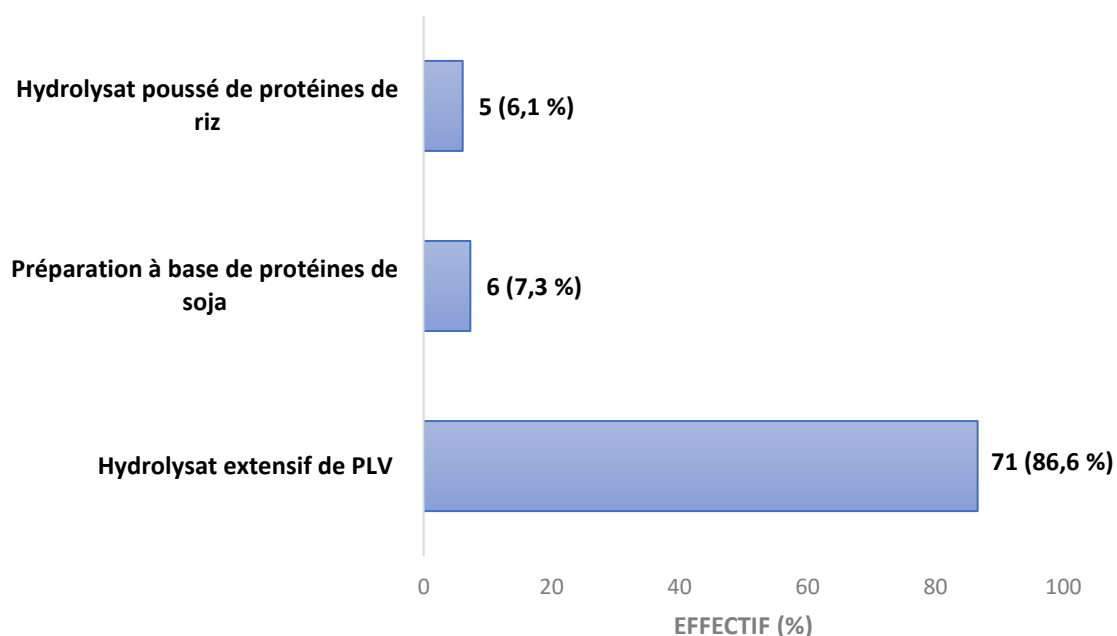


Figure 55. Répartition des cas en fonction du type de lait de substitution sans PLV utilisé dans la prise en charge initiale (n=82).

- **Tolérance des laits de substitution sans PLV utilisés dans la prise en charge initiale**

Tableau 22. Tolérance des patients aux différents laits de régime (n=82).

Tolérance des laits de substitution	N	Bien toléré (n)	Dégoût/ Refus (n)	Allergie (n)
Hydrolysat poussé de PLV lactosérum	57	45	4	8
Hydrolysat poussé de PLV caséine	14	13	1	0
Hydrolysat poussé de protéines de riz	5	5	0	0
Préparation à base de protéines de soja	6	5	1	0
Totale N (%)	82 (100)	68 (82,9)	6 (7,3)	8 (9,8)

- **Laits de substitution utilisés en cas d'une mauvaise tolérance du lait de régime**

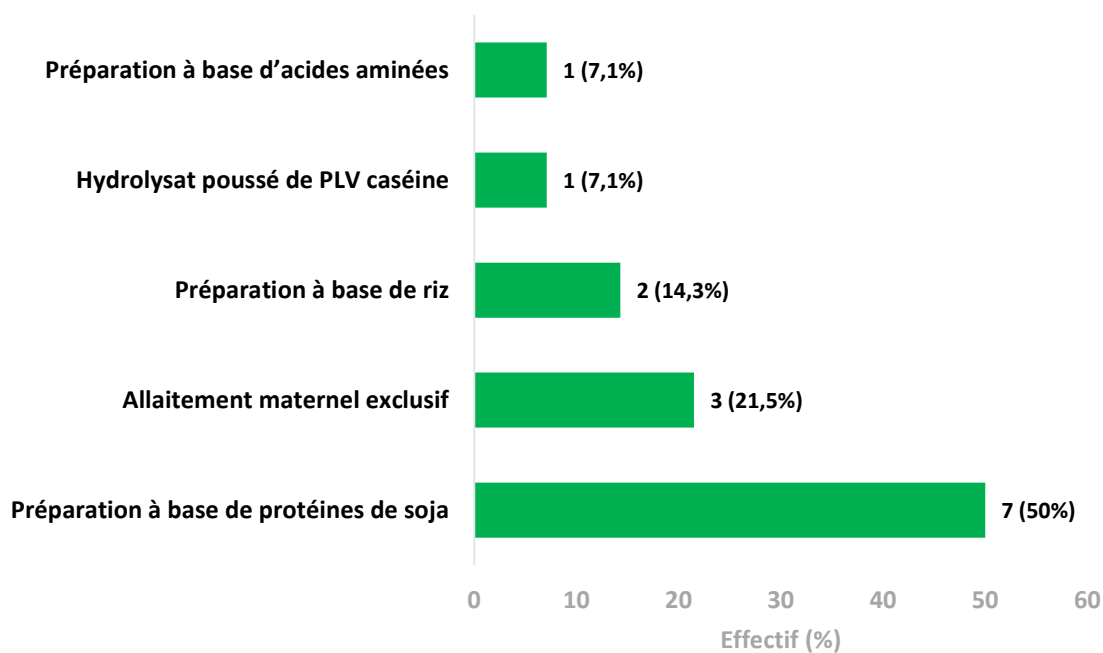


Figure 56. Répartition des cas en fonction du type de lait de substitution utilisé en cas d'une mauvaise tolérance du lait de régime initial (n=14).

4.4.3 Trousse d'urgence et traitements adjuvants

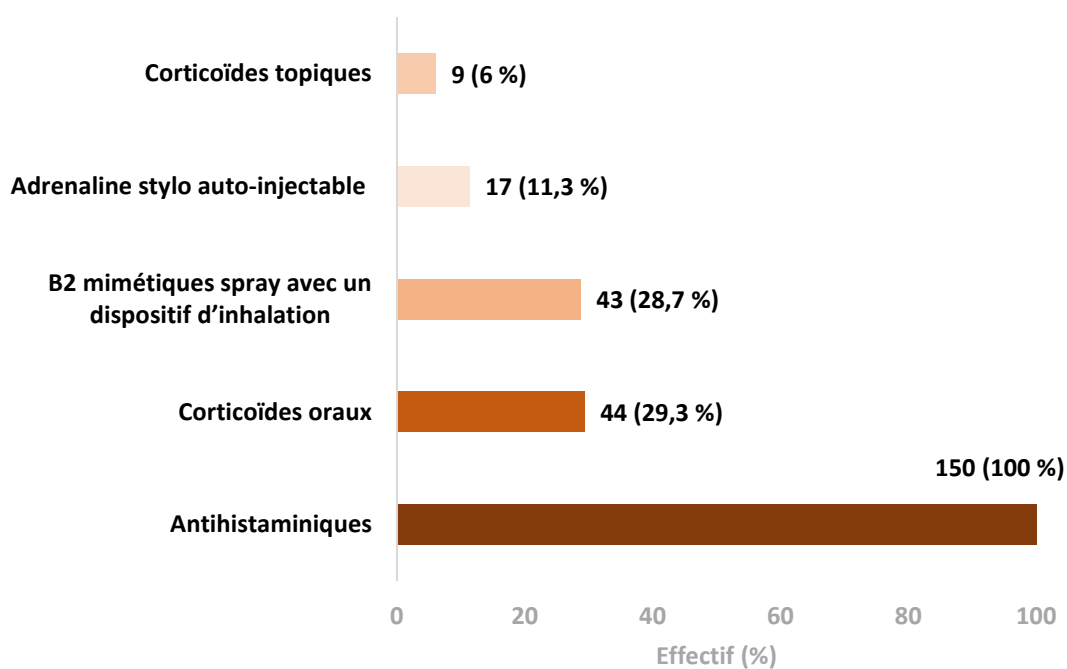


Figure 57. Répartition des cas en fonction du contenu de la trousse d'urgence et des traitements adjuvants (n=150).

4.5 Évolution et suivi

4.5.1 Durée de suivi

La durée moyenne de suivi était de $17,45 \pm 14,23$ mois. La durée médiane était de 14,3 mois (IQR : 6–25,25), avec des durées comprises entre 3 et 61 mois.

Tableau 23. Age des patients à la dernière évaluation (n=150).

Âge de la dernière évaluation (mois)	N (150)
Âge moyen \pm écart type	36,63 +/- 19,32
Âge médian (IQR : 25% – 75%)	35,00 (IQR : 20 - 51,25)
Âges extrêmes (Min – Max)	9- 92

4.5.2 Paramètres de suivi

4.5.2.1 Ingestions accidentelles ou intentionnelles de LV

a. Présence ou non d'ingestions accidentelles ou intentionnelles de LV

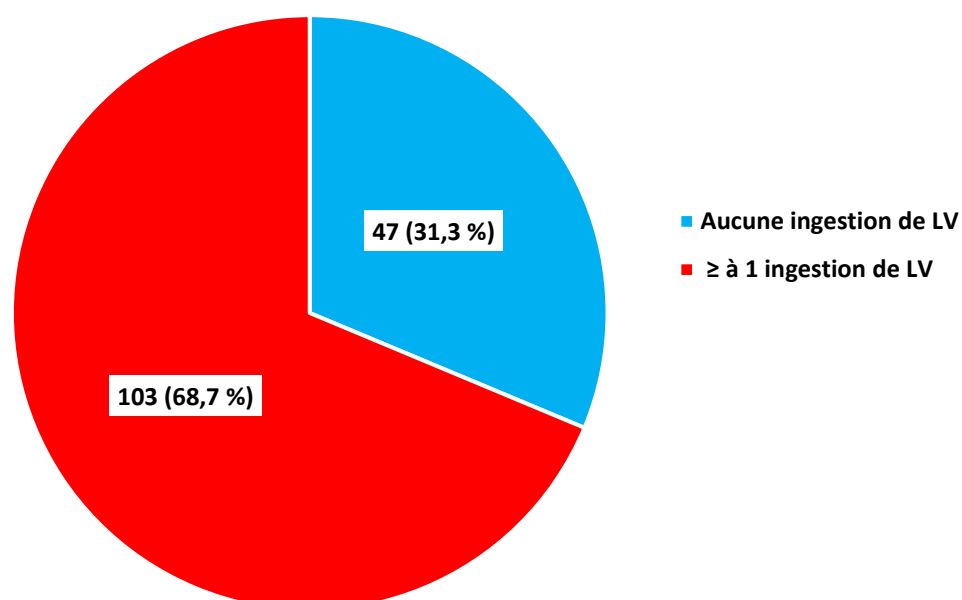


Figure 58. Répartition des cas en fonction de la présence ou non d'ingestion de lait de vache au cours du suivi (n =150).

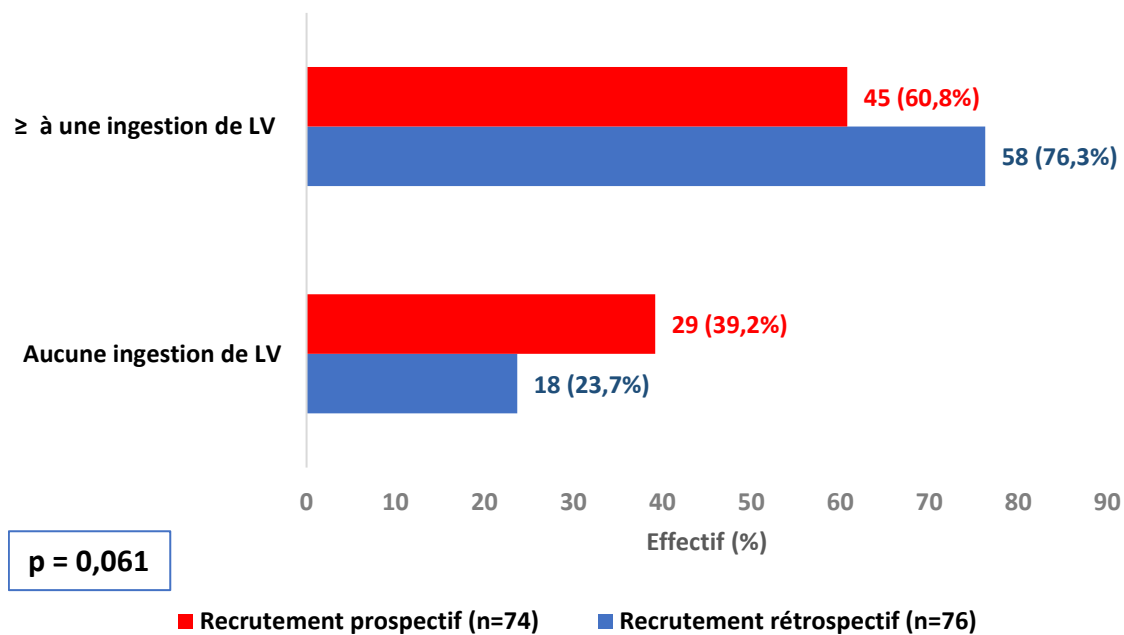


Figure 59. Répartition des cas en fonction de la présence ou non d'ingestion de LV au cours du suivi selon le mode de recrutement (n=150).

b. Accidents allergiques lors d'une ingestion de LV et gravité des symptômes

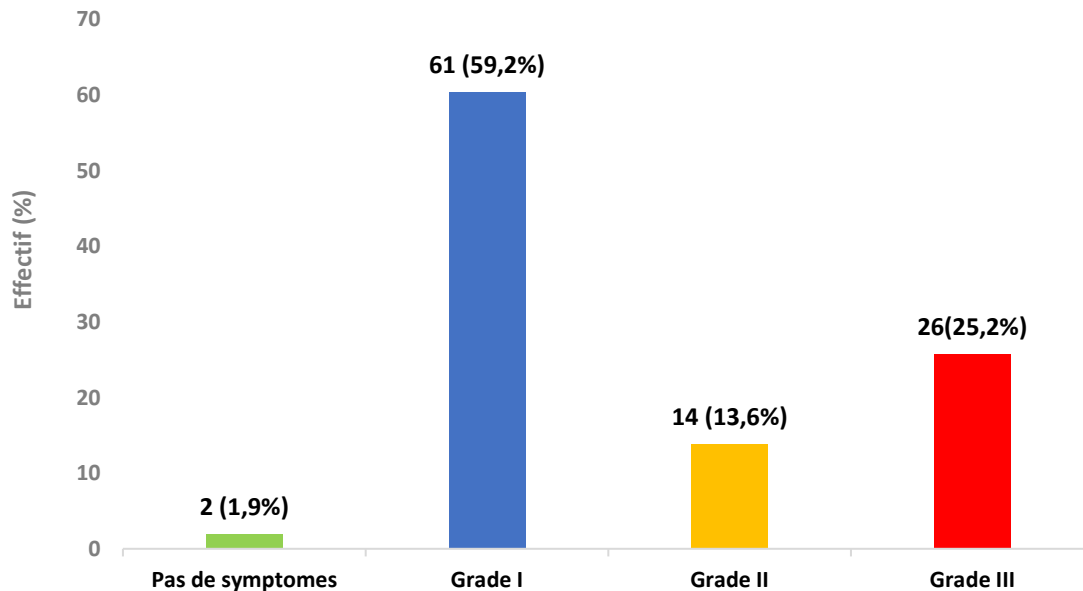


Figure 60. Répartition des cas en fonction de la survenue d'un accident allergique lors d'une ingestion accidentelle ou intentionnelle de LV et sévérité des symptômes (n=103).

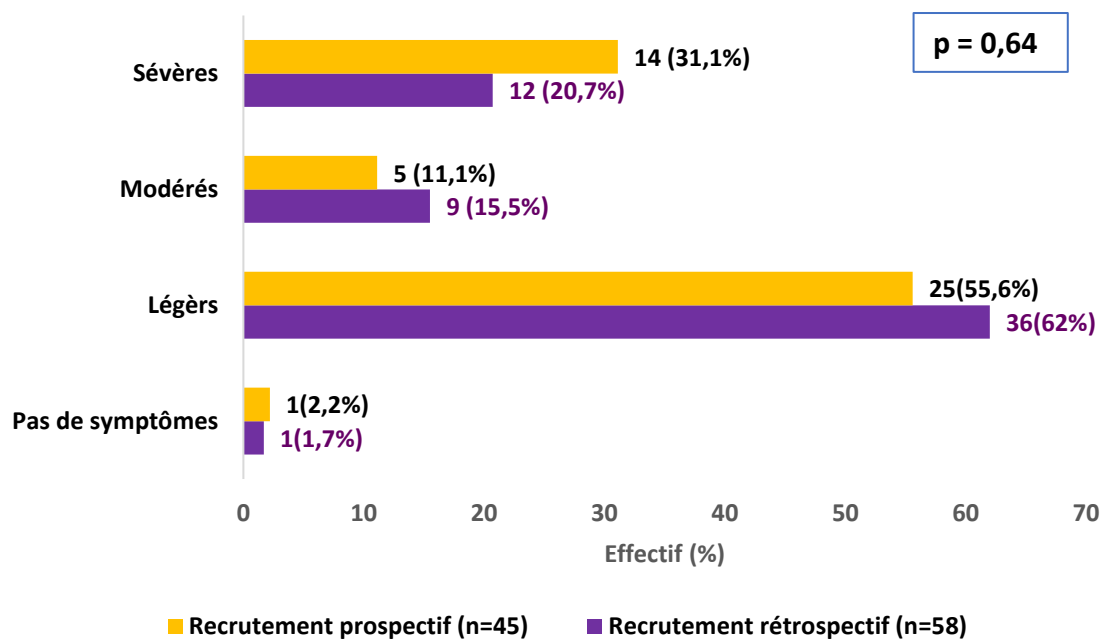


Figure 61. Sévérité des symptômes après ingestion de LV selon le mode de recrutement (n=103).

c. Prise en charge d'un accident allergique hors milieu médical ($p > 0,05$)

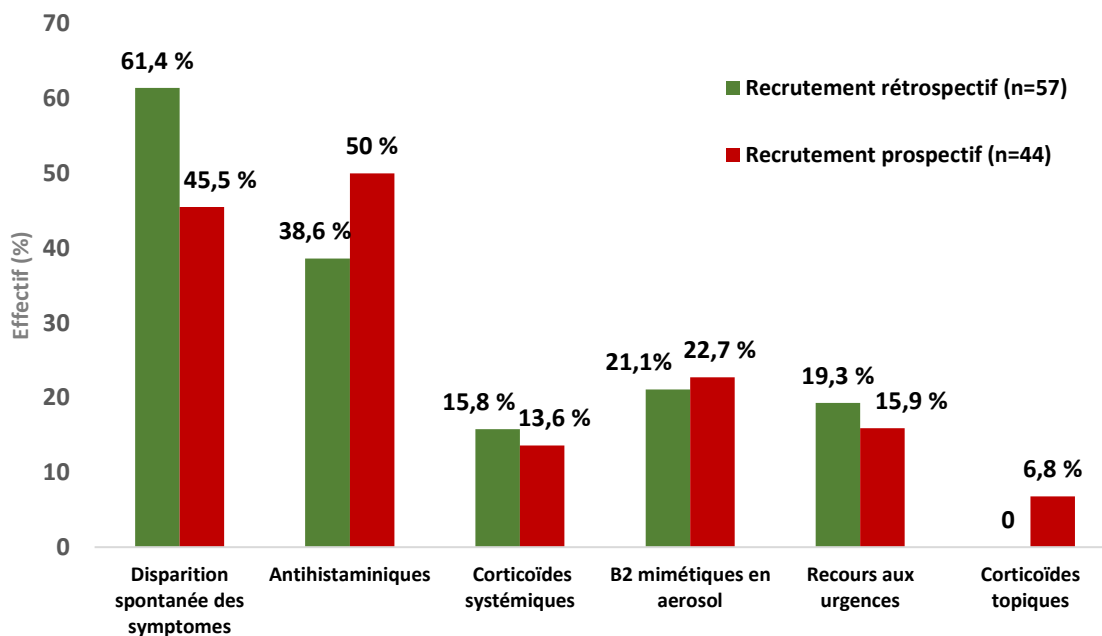


Figure 62. Répartition des cas en fonction de la gestion des accidents allergiques suite à une exposition au LV hors les structures de soins, selon le mode de recrutement (n=101).

4.5.2.2 État nutritionnel des patients au cours du suivi (Z-score poids-pour-taille)

a. État nutritionnel au moment du diagnostic

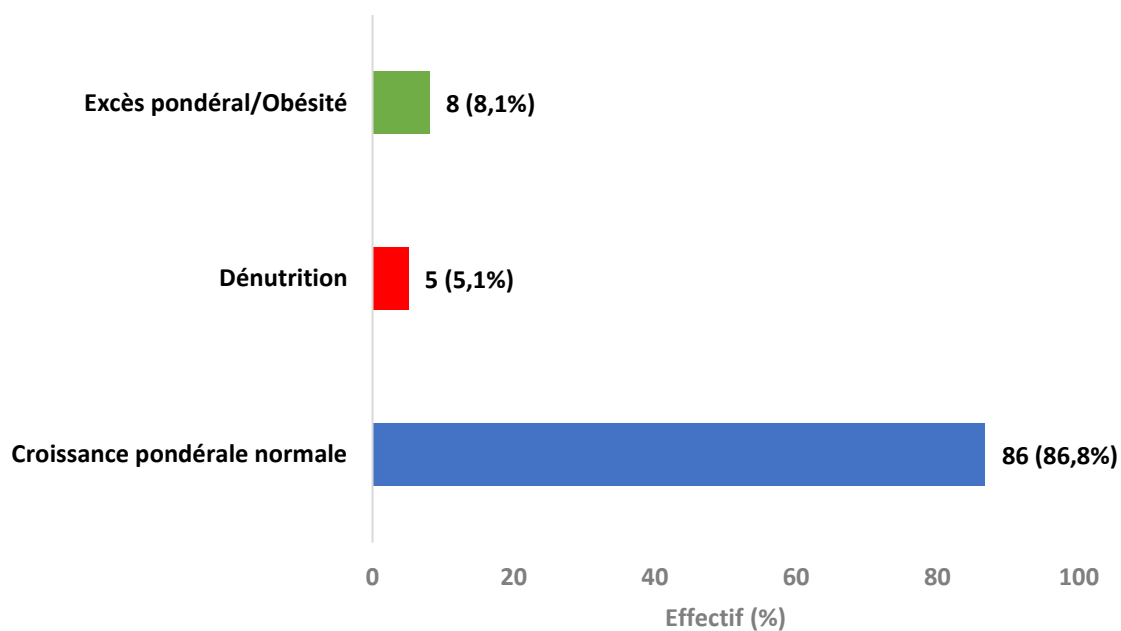


Figure 63. Répartition des patients selon l'état nutritionnel au moment du diagnostic (Z-score poids-pour-taille) (n=99).

b. État nutritionnel à 6 mois du régime sans PLV

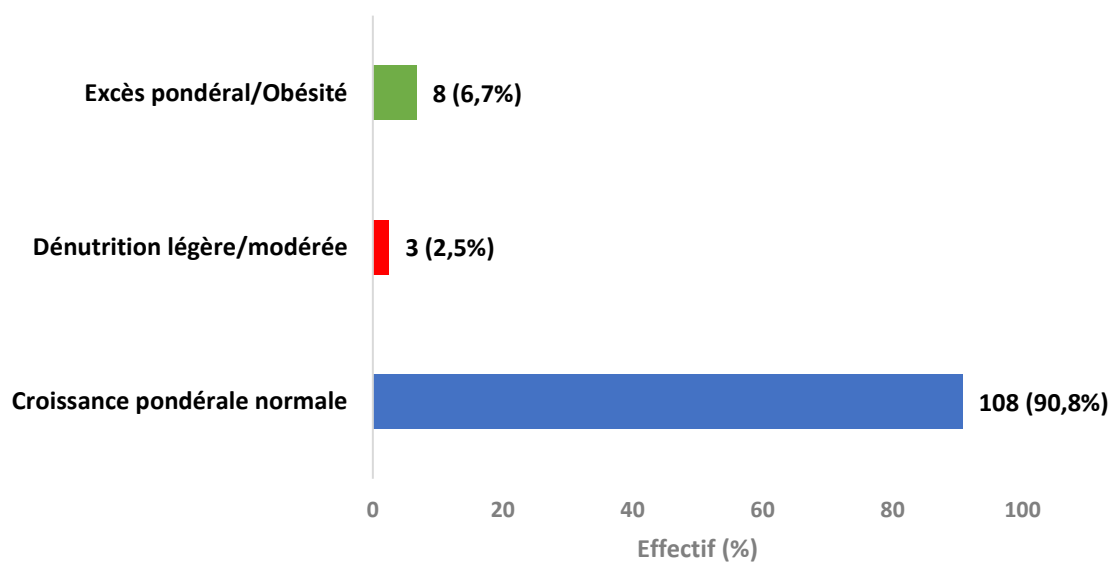


Figure 64. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à 6 mois du régime sans PLV (Z-score poids-pour-taille) (n=119).

c. État nutritionnel à 12 mois du régime sans PLV

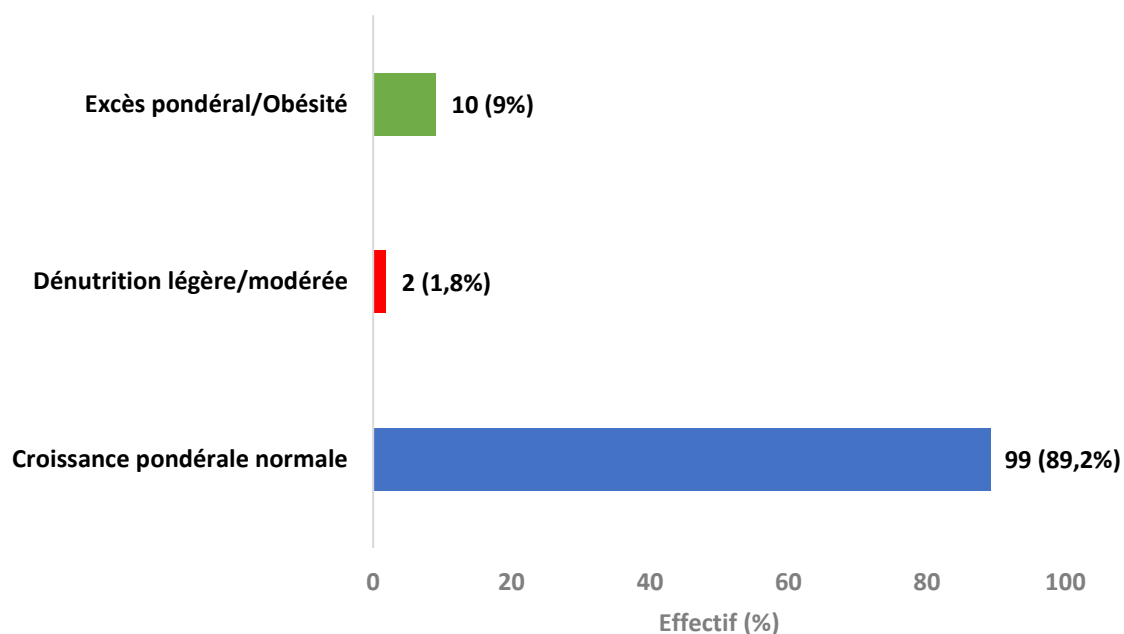


Figure 65. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à 12 mois du régime sans PLV (Z-score-poids-pour-taille) (n=111).

d. État nutritionnel à la dernière évaluation

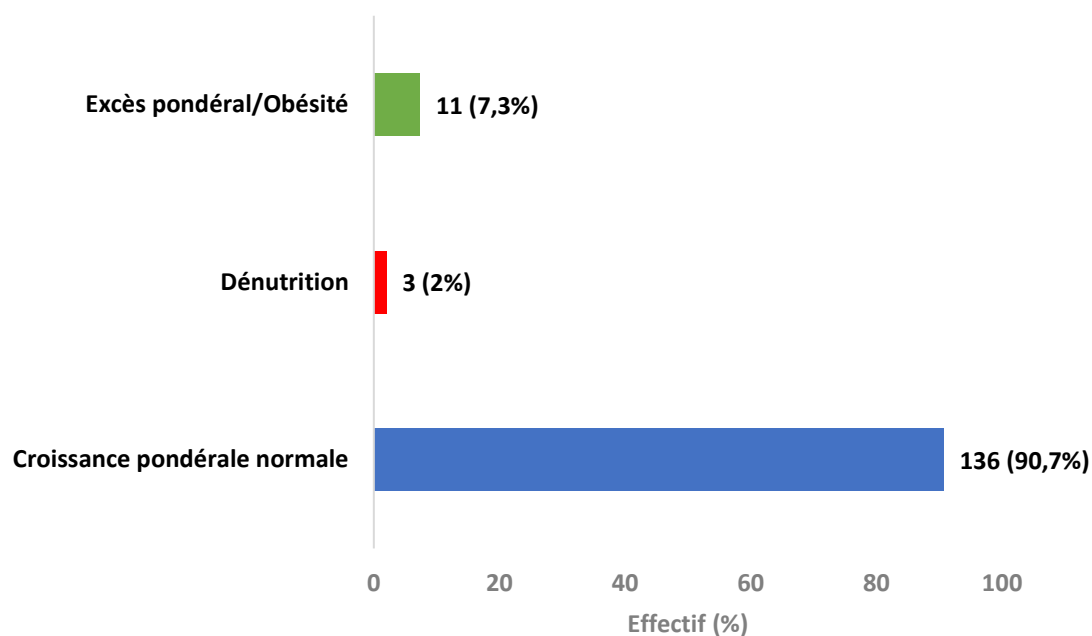


Figure 66. Répartition des patients selon l'état nutritionnel à la dernière évaluation (Z-score poids-pour-taille) (n=150).

4.5.2.3 Evolution des paramètres biologiques

a. Cinétique des IgE spécifiques anti-PLV au cours de la maladie

- Taux maximal d'IgE spécifiques anti-PLV au cours du suivi des patients (KU/L)

Tableau 24. Pic des IgEs anti-PLV au cours du suivi des patients (KU/L) (n=150).

Taux maximal d'IgE anti-PLV au cours du suivi (KU/L)	N (150)
Taux moyen \pm écart type	28,46 +/- 33,61
Taux médian (IQR :25 %-75 %)	11,4 (IQR : 2,4 à 48,43)
Taux extrêmes (Min – Max)	0,43 - 100

▪ Cinétique globale des IgEs-LV au cours du suivi

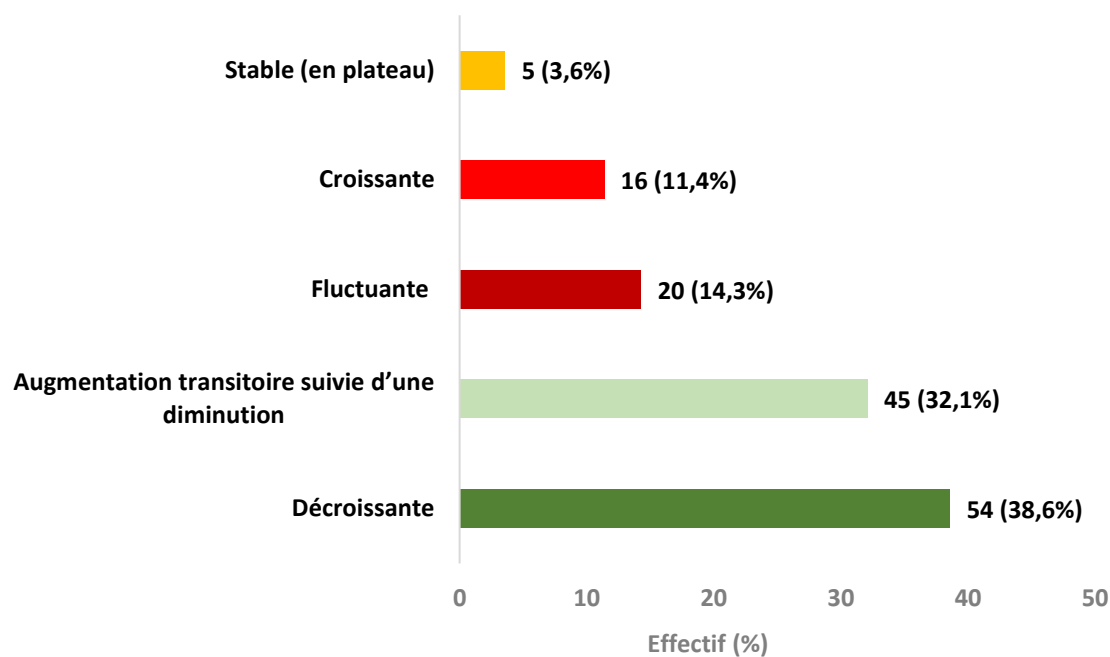


Figure 67. Cinétique globale des IgEs-LV chez les patients au cours du suivi (n=140).

b. Cinétique de la taille de la papule du PTLV au cours du suivi

• **Taille maximale de la papule du PTLV au cours du suivi**

Tableau 25. Taille maximale de la papule du PTLV (n=113).

Taille maximale de la papule du PT au cours du suivi (mm)	N (113)
Taille moyenne \pm écart type	11,04 +/- 5,17
Taille médiane (IQR :25 %-75 %)	10 (IQR : 7 à 15)
Tailles extrêmes (Min – Max)	3 - 28

▪ **Cinétique de la taille du PTLV chez les patients au cours du suivi**

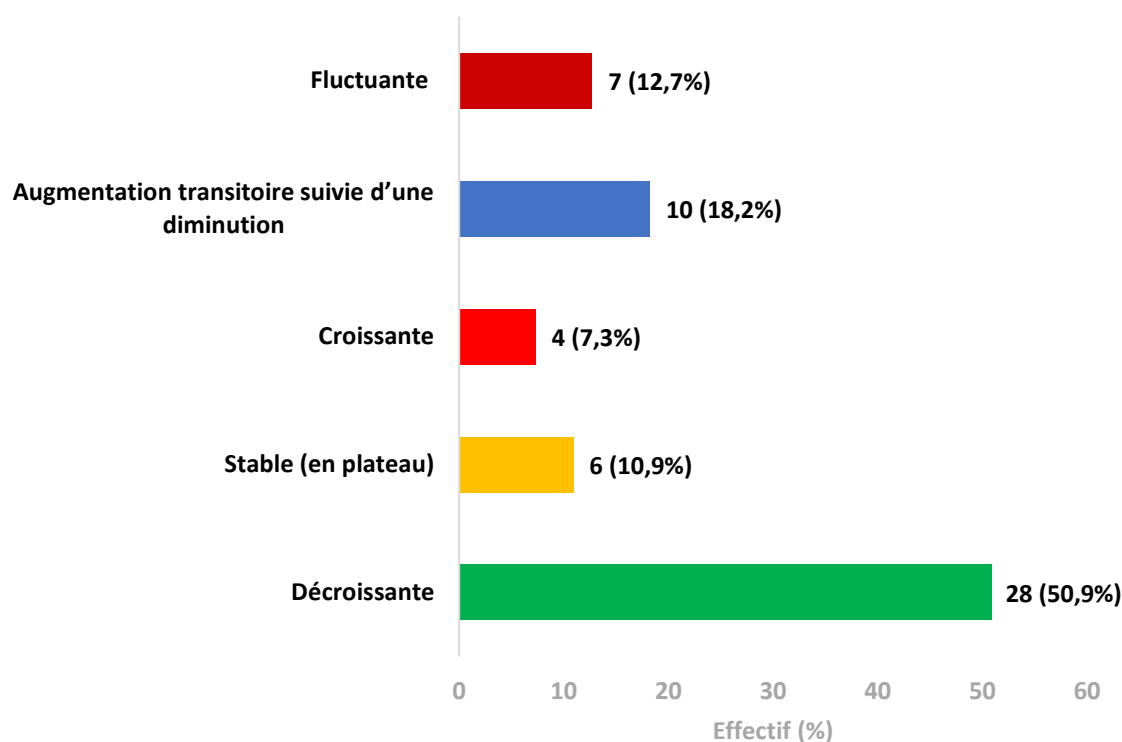


Figure 68. Cinétique globale des PTLV chez les patients au cours du suivi (n=55).

c. Carences nutritionnelles

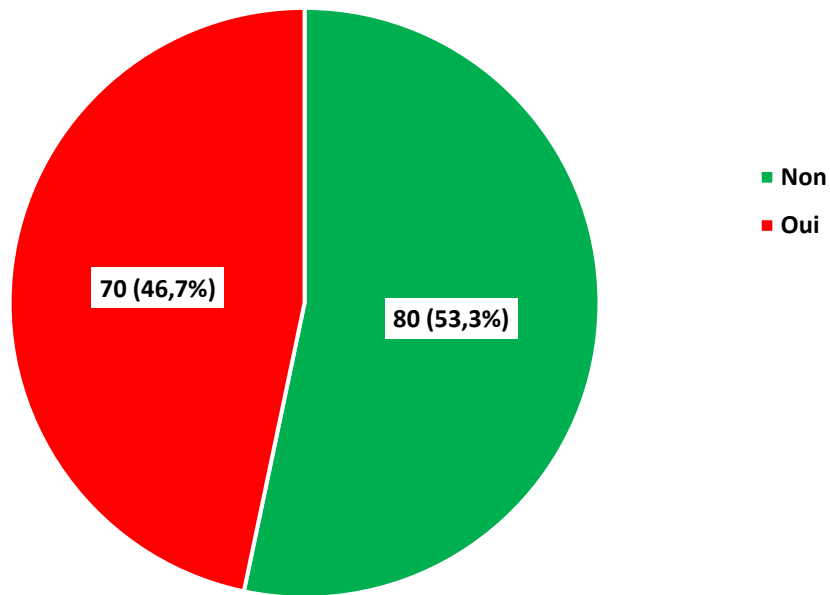


Figure 69. Répartition des patients selon la présence ou non de carences nutritionnelles (n =150).

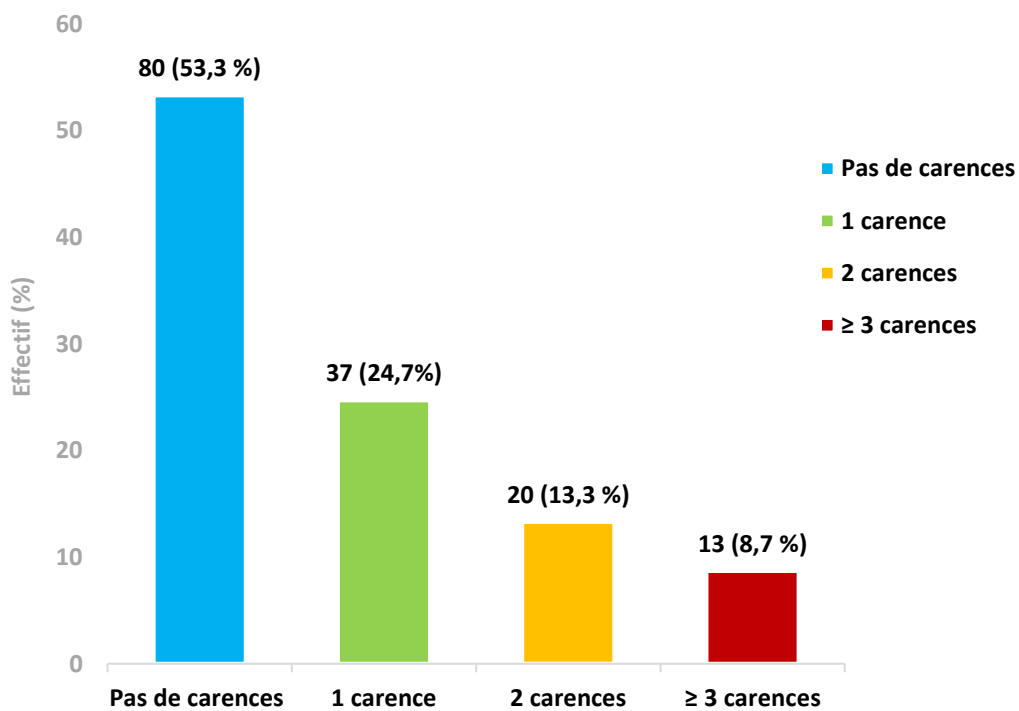


Figure 70. Répartition des patients selon le nombre de carences nutritionnelles présentes (n =150).

- **Types de carences nutritionnelles observées au moment du diagnostic et/ou au cours du suivi**

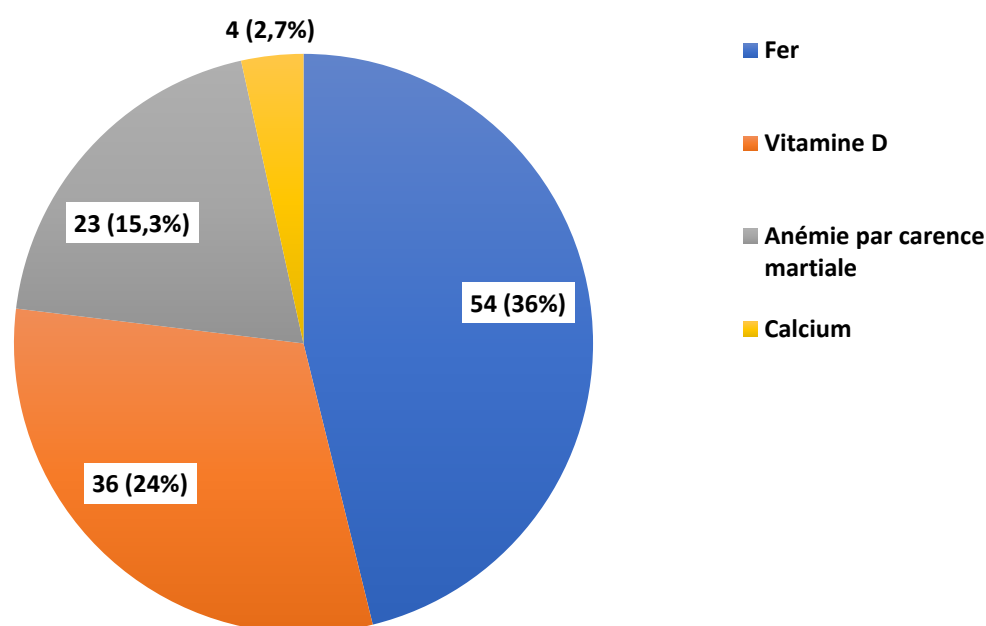


Figure 71. Répartition des patients selon le type de carence nutritionnelle.

- **Carences nutritionnelles retrouvées à différents moments du régime sans PLV**

Tableau 26. Carences nutritionnelles observées au moment du diagnostic.

Carences	Effectif évalué (n)	≥ 1 carence n (%)	Aucune carence n (%)
Diagnostic			
Fer	125	10 (8,0)	115 (92,0)
Anémie martiale	125	6 (4,8)	119 (95,2)
Vitamine D	94	2 (2,2)	92 (97,8)
Calcium	94	0 (0,0)	94 (100)

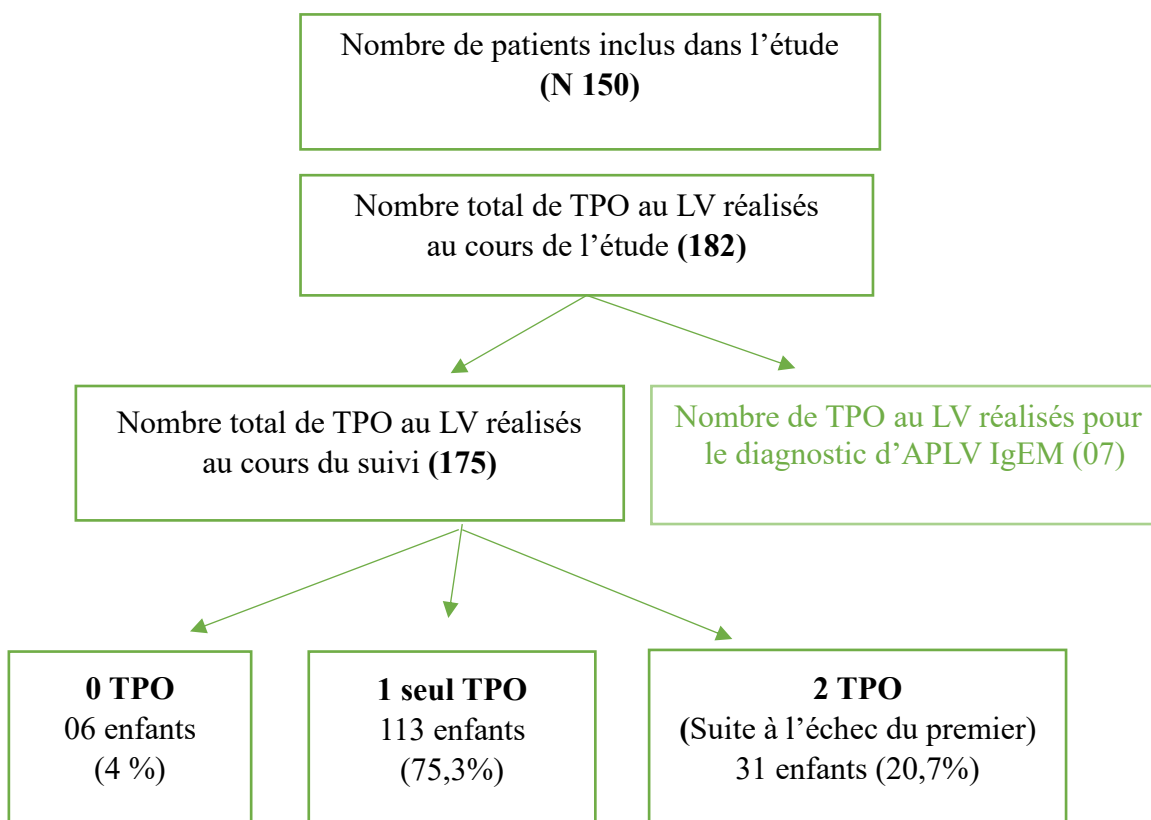
Tableau 27. Répartition des carences nutritionnelles en fonction de la durée du régime sans PLV.

Durée du régime	Nombre de bilans biologiques (n)	Fer n (%)	Anémie martiale n (%)	Vitamine D n (%)	Calcium n (%)
≤ 12 mois	137	31 (22,6)	13 (9,5)	17 (12,4)	2 (1,4)
13 – 24 mois	86	20 (23,2)	4 (4,6)	17 (19,8)	1 (1,2)
> 24 mois	66	13 (19,7)	1 (1,5)	12 (18,2)	1 (1,5)

Le bilan biologique correspond à un prélèvement sanguin comprenant le dosage simultané de la FNS, de la ferritine, de la vitamine D et du calcium. Plusieurs bilans pouvant concerner un même patient au cours du suivi.

4.5.3 Test de provocation orale ou de réintroduction du lait de vache

4.5.3.1 Nombre de TPO réalisés au cours de l'étude

**Figure 72.** Algorithme récapitulatif des TPO réalisés au cours de l'étude.

4.5.3.2 Indications du dernier test de provocation orale (TPO) au cours du suivi des malades

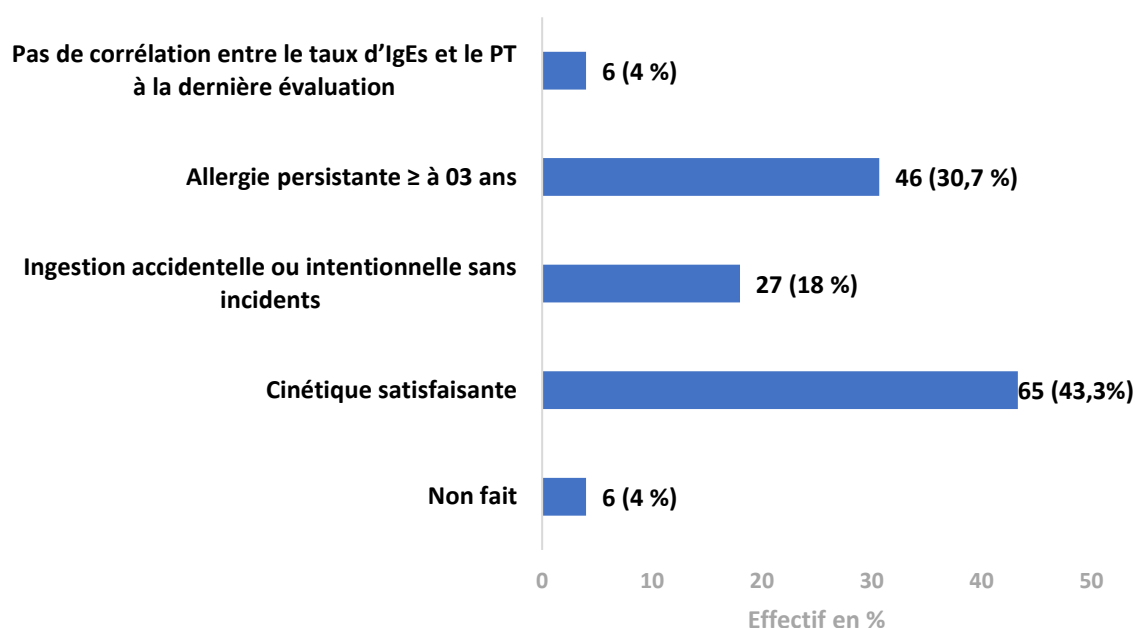


Figure 73. Répartition des patients en fonction des indications du dernier TPO au cours du suivi (n =150).

4.5.3.3 Âge de réalisation du test de provocation orale (TPO)

Tableau 28. Âge au moment de la réalisation du dernier TPO au cours du suivi (n=144).

Âge au moment du dernier TPO (mois)	N (144)
Âge moyen ± écart type	33,39 ± 16,490
Âge médian (IQR :25 %-75 %)	34,50 (IQR : 18 – 48)
Âges extrêmes (Min – Max)	9 - 78

4.5.3.4 Lieu du test de provocation orale (TPO) ou de réintroduction du LV

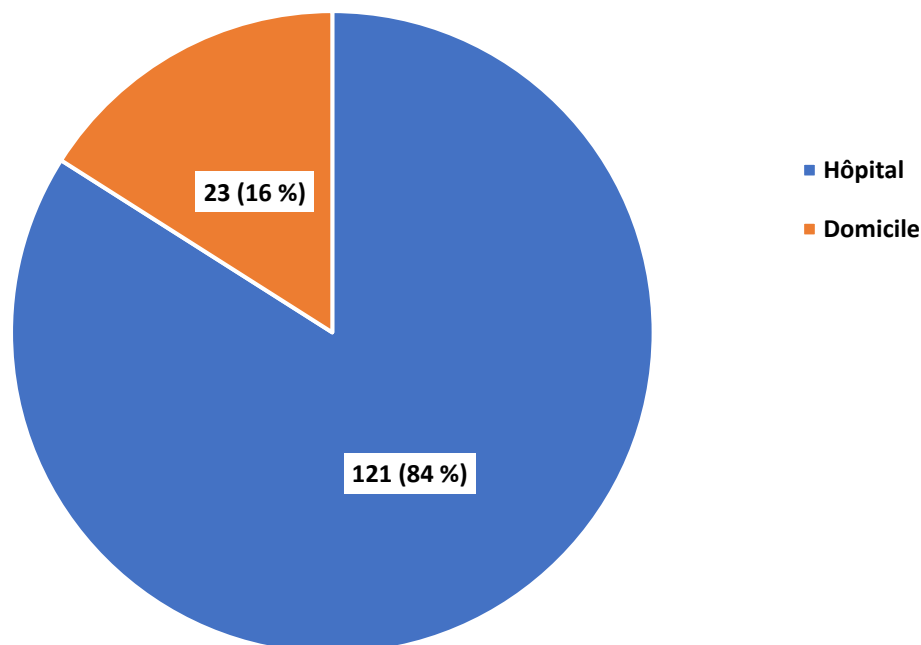


Figure 74. Répartition des patients en fonction du lieu de réalisation du TPO ou de réintroduction de LV (n=144).

4.5.3.5 Bilan allergologique au moment du test de provocation orale (TPO)

- **Immunoglobulines (IgE spécifiques anti-PLV)**

Tableau 29. Profil des IgEs-LV et des IgEs anti-caséine des patients avant le TPO.

	IgEs-LV entier (n=141)	IgEs-Caséine (n= 66)
Moyen ± écart type	14,81 ± 26,1	12,44 ± 23,96
Médian (IQR :25 %-75 %)	1,62 (IQR : 0,38 - 16,1)	0,95 (IQR : 0,1-16,1)
Extrêmes (Min – Max)	0,1 à 100	0,1 à 100

- **Prick-test au lait de vache**

Tableau 30. Profil des tests cutanés au lait de vache (PTLV) avant le TPO (n=134).

Taille de la papule du PT (mm)	(N 134)
Moyen \pm écart type	5,55 \pm 5,76
Médian (IQR: 25 %-75 %)	4 (IQR : 00 – 10)
Extrêmes (Min – Max)	0 - 28

4.5.3.6 Résultats du test de provocation orale (TPO)

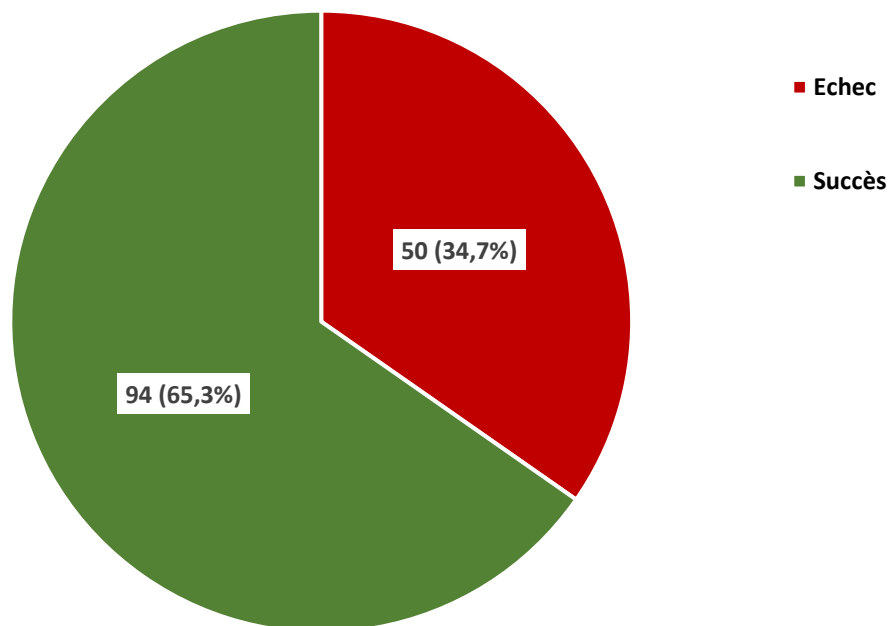


Figure 75. Répartition des patients selon les résultats du dernier TPO d'évaluation (n=144).

4.5.3.7 Gravité du test de provocation orale (TPO)

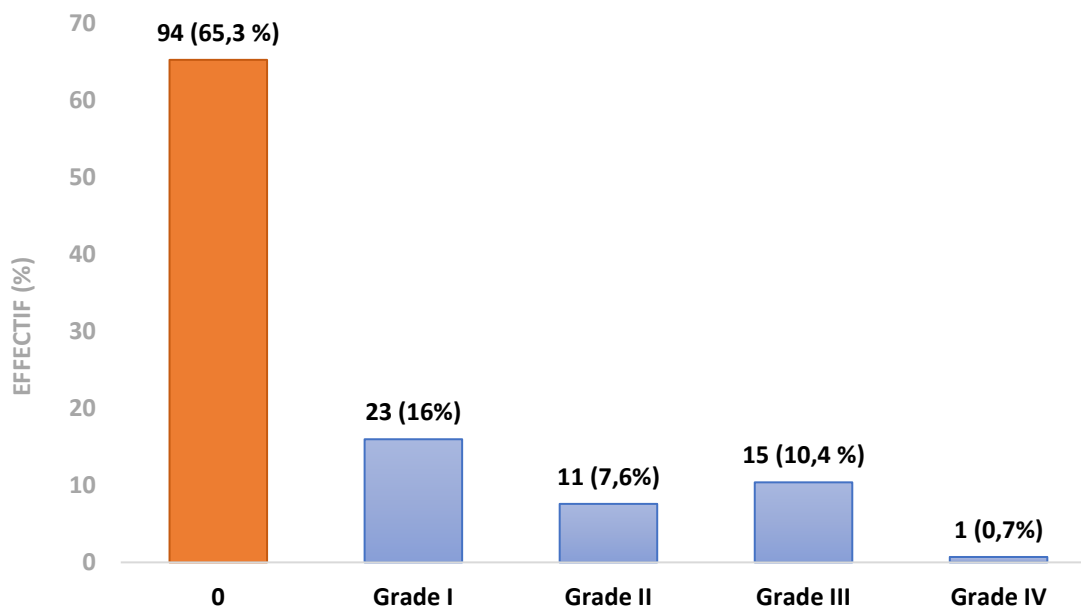


Figure 76. Répartition des patients en fonction de la gravité des symptômes cliniques au cours du TPO (n=144).

▪ Dose cumulée réactogène du LV

La DCR moyenne était de $125,1 \pm 128,9$ ml. La dose médiane était de 103 ml (IQR : 6,75 – 188). Les doses observées variaient entre 6 gouttes et 338 ml.

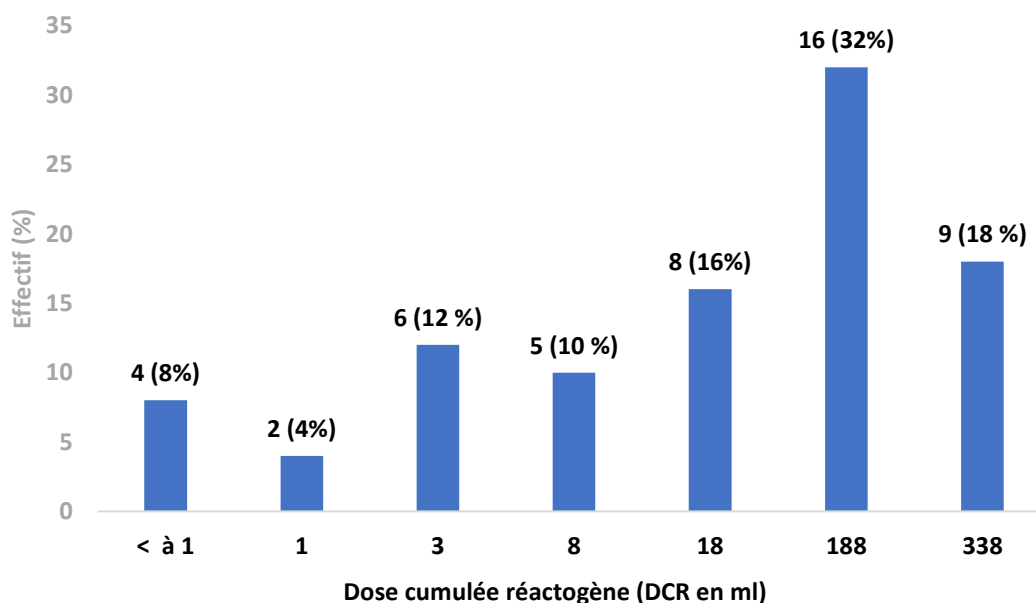


Figure 77. Répartition des patients qui ont réagi au cours du dernier TPO selon la dose cumulée réactogène du LV (n=50).

4.5.3.8 Suites du test de provocation orale

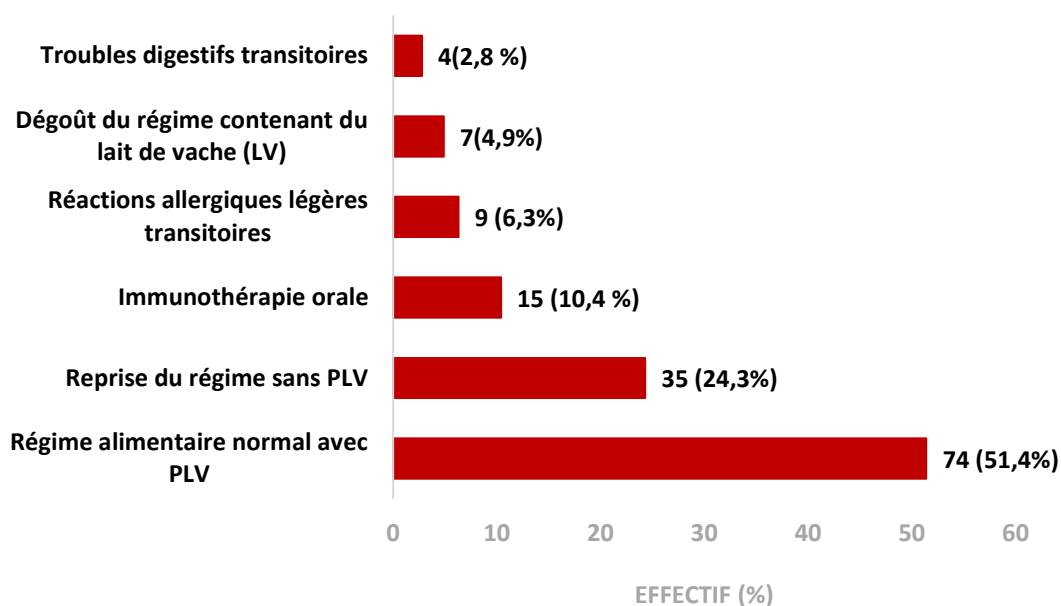


Figure 78. Conduites et comportements alimentaires les jours suivants le TPO (n= 144).

- **Valeurs seuils optimales internes des paramètres allergologiques (post-régime) pour prédire le développement de la tolérance (TPO négatif) dans notre cohorte**

Tableau 31. Valeurs seuils obtenues à partir du dernier PT et IgEs-LV de notre population d'étude pour prédire un TPO négatif.

Bilan Allergologique	Valeurs Seuils	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC	P
IgEs-LV(KU/L) (n=141)	1,245	95,7	71,3	86	90	0,887	< 0,001
PTLV (mm) (n=134)	3,5 (≈4)	93,5	70,1	85	84	0,879	< 0,001

IgEs-LV : IgE spécifiques anti protéines de lait de vache. **PTLV** : Prick test au lait de vache. **VPP** : Valeur prédictive positive. **VPN** : valeur prédictive négative.

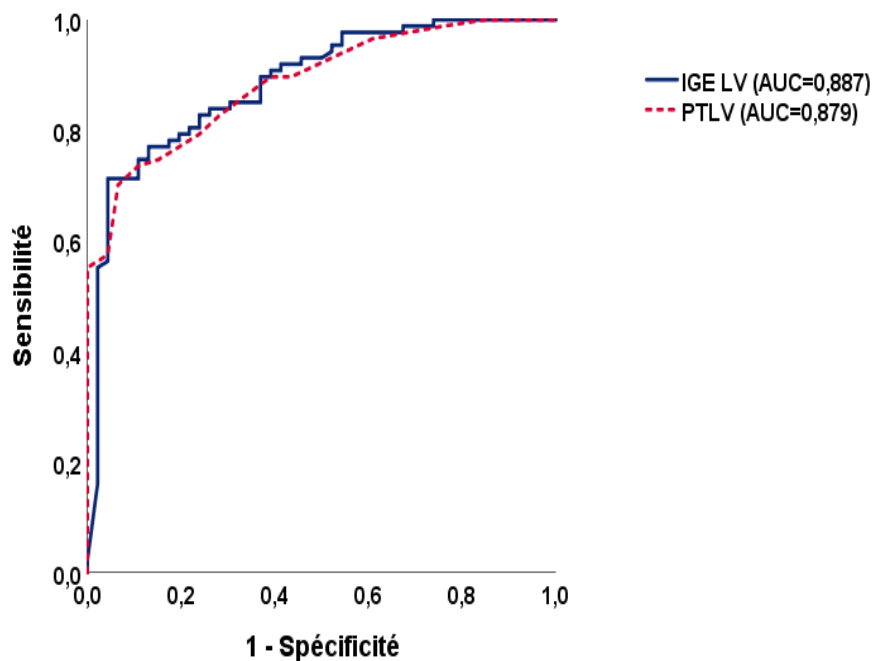


Figure 79. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) des IgEs-LV et du PTLV réalisés avant le TPO d'évaluation, pour prédire l'acquisition de tolérance dans notre cohorte.

4.6 Évolution naturelle de l'APLV

4.6.1 Acquisition de la tolérance

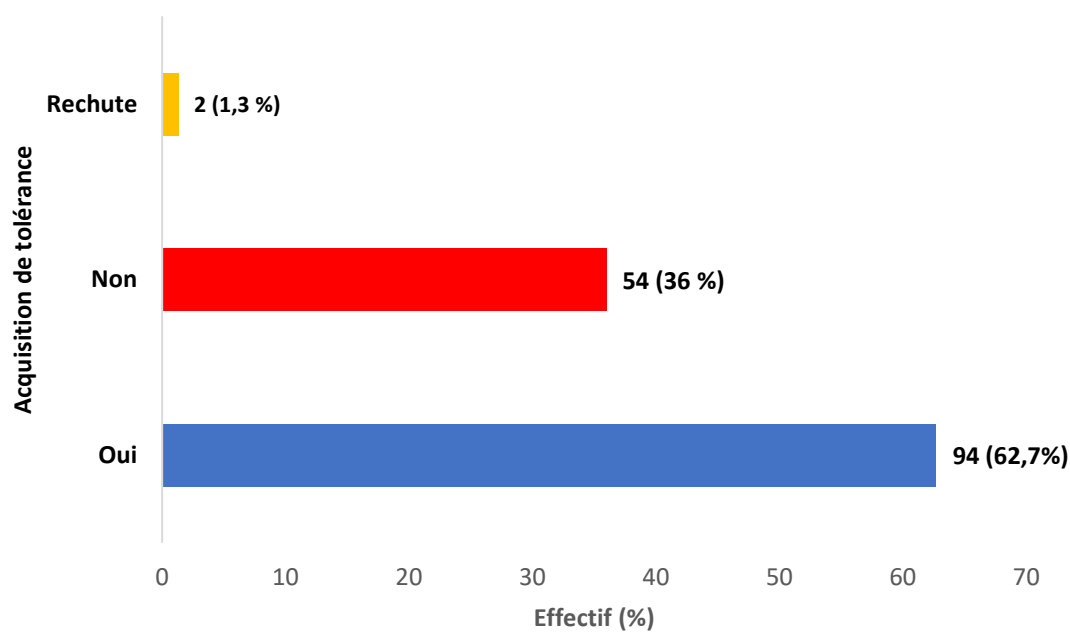


Figure 80. Répartition des patients selon l'acquisition ou non de tolérance au LV au cours du suivi (n=150).

4.6.1.1 Âge d'acquisition de tolérance

L'âge moyen d'acquisition de la tolérance était de 25,78 +/- 12,52 mois, avec un âge médian de 24 mois [IQR : 15–36 mois] et des extrêmes allant de 9 à 66 mois.

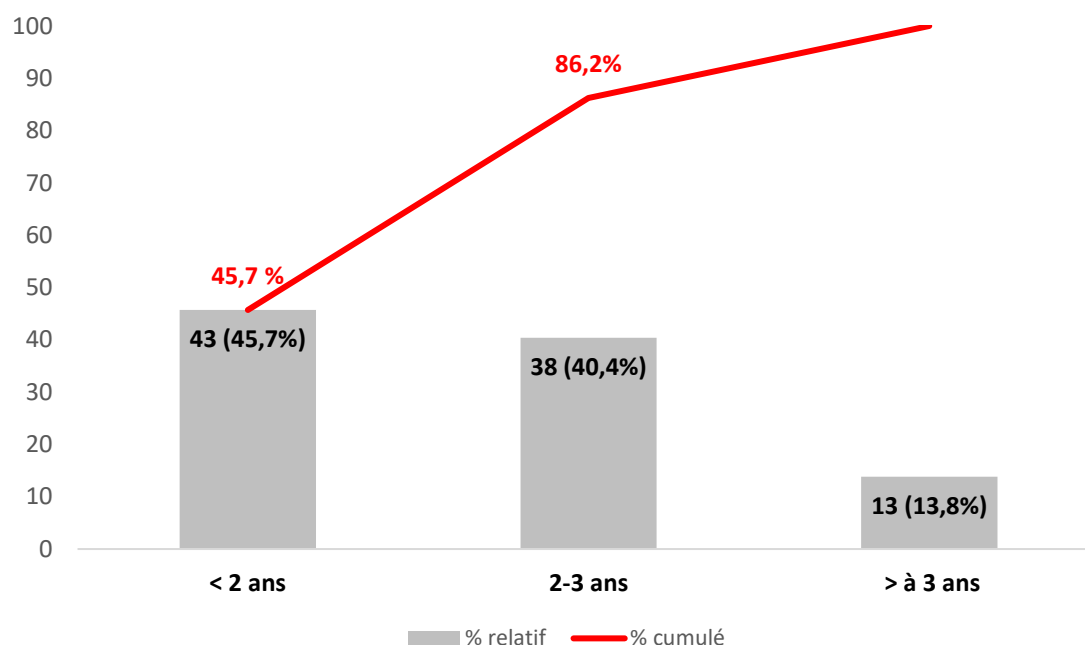


Figure 81. Répartition des patients en fonction de l'âge d'acquisition de la tolérance (n=94).

4.6.1.2 Durée moyenne du régime sans PLV chez les patients tolérants

Tableau 32. Durée du régime sans PLV chez les patients tolérants (n=94).

Durée du régime sans PLV (mois)	N (94)
Durée moyenne ± écart type	20,73 ± 12,3
Durée médiane (IQR :25 %- 75%)	18 (IQR : 12 - 27,5)
Durées extrêmes (Min – Max)	5 à 60

4.6.1.3 Sensibilisation aux PLV après acquisition de tolérance

Le taux médian des IgEs-LV chez les enfants tolérants était de 0,99 KU/L (IQR : 0,47 - 4,63), avec des taux variant de 0,35 et 51 KU/L.

La taille médiane de la papule du PTLV au moment de l'acquisition de tolérance était de 6,5 mm (IQR : 3 – 10) et des tailles variaient de 3 et 15 mm.

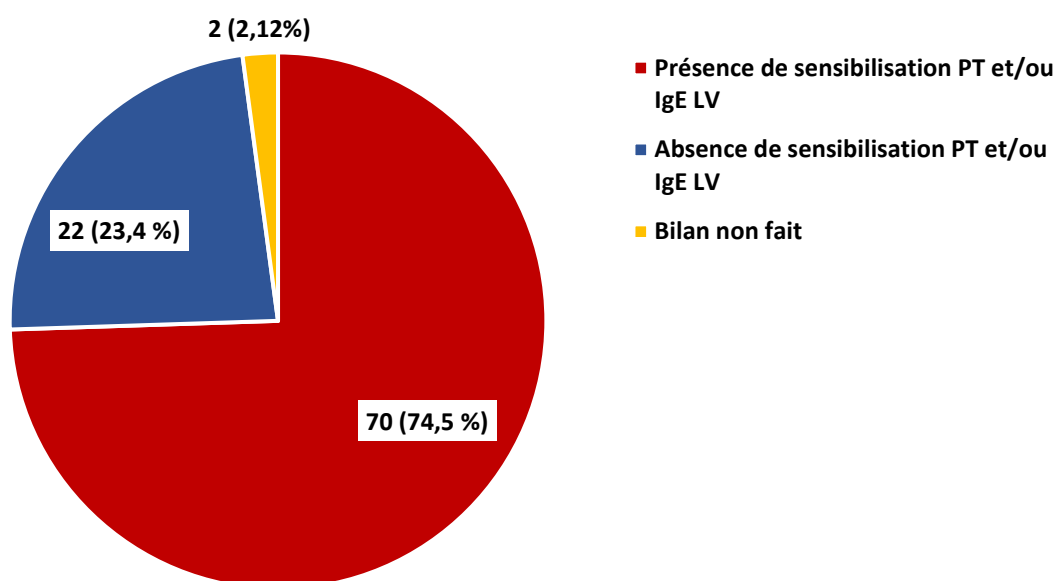


Figure 82. Répartition des cas en fonction de la persistance de sensibilisation (IgE) après acquisition de tolérance (n=94).

4.6.1.4 Courbes de Kaplan-Meier de l'acquisition de la tolérance

a. Résolution de l'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps

Tableau 33. Table de Kaplan-Meier pour l'acquisition de la tolérance au LV.

Age (mois)	Persistance cumulée n (%)	Tolérance cumulée n (%)
9	148 (98,7)	2 (1,3)
12	138 (92,0)	12 (8,0)
18	111(74,0)	39 (26,0)
24	96 (64,0)	54 (36,0)
36	69 (46,0)	81 (54,0)
48	62 (41,3)	88 (58,7)
60	57 (38,0)	93 (62,0)
66	56 (37,3)	94 (62,7)

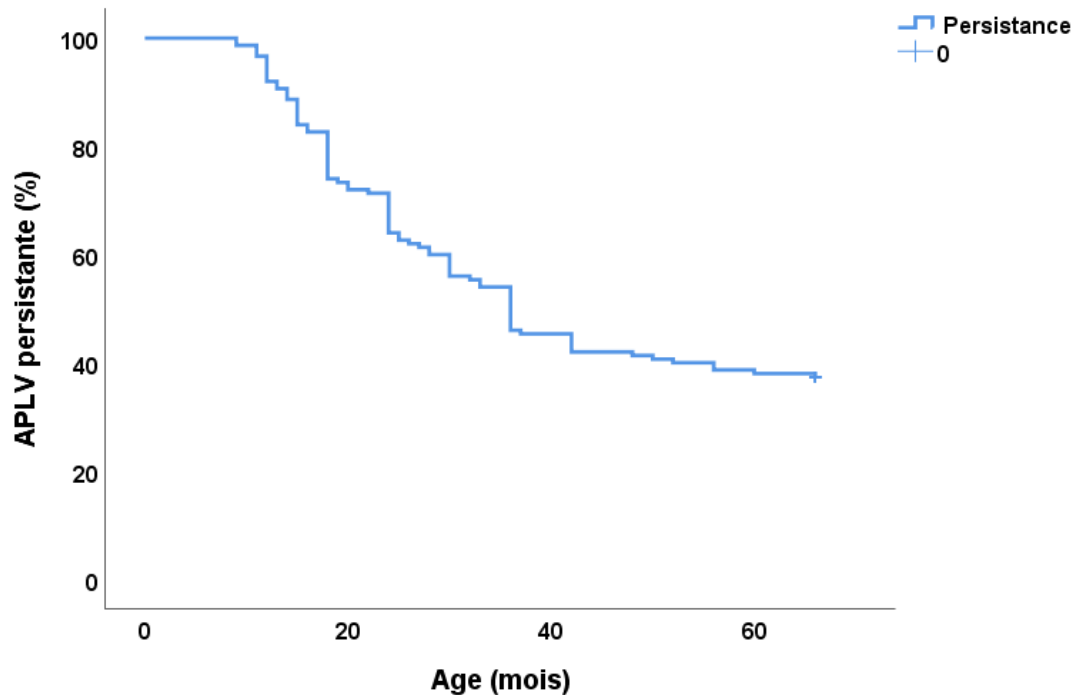


Figure 83. Courbe de Kaplan-Meier représentant le développement de la tolérance au LV au cours du temps.

b. Résolution de du taux d'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps en fonction du sexe

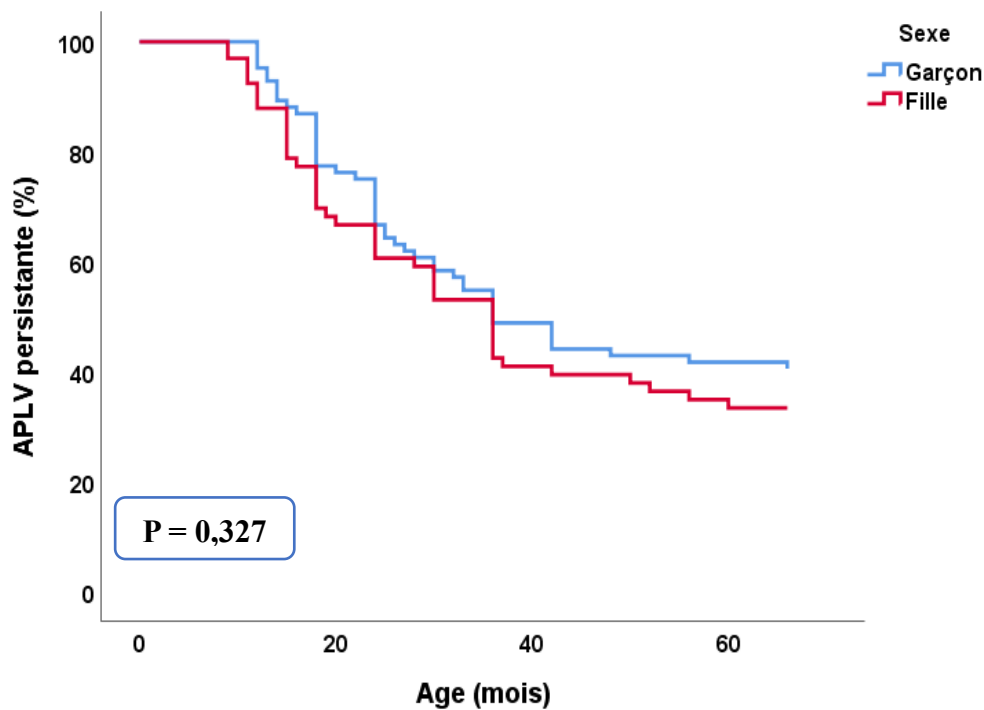


Figure 84. Courbe de Kaplan-Meier représentant le développement de la tolérance au lait de vache selon le sexe ($p = 0,327$).

4.6.2 Comorbidités allergiques concomitantes ou apparues au cours du suivi

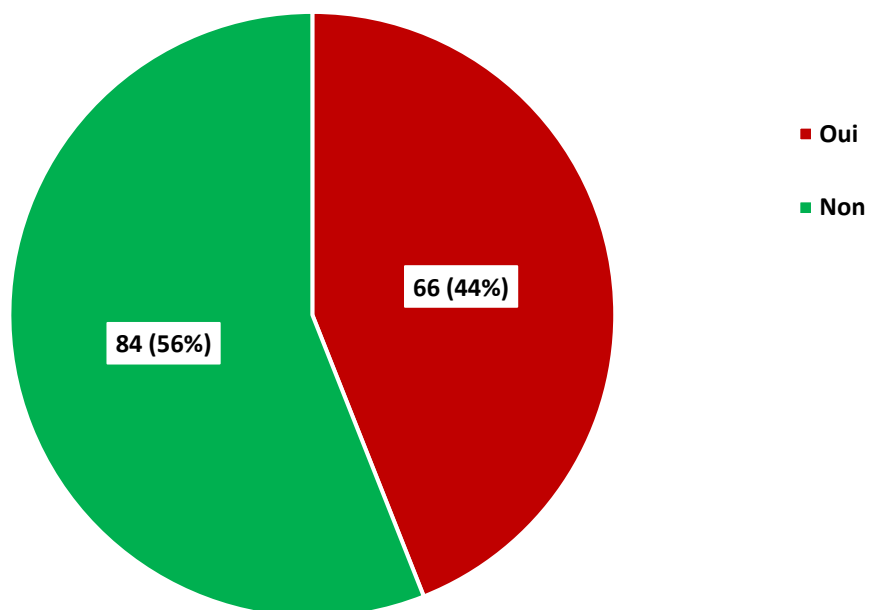


Figure 85. Répartition des patients selon la présence d'autres allergies associées (n =150).

Tableau 34. Répartition des patients selon le type d'allergie associée.

Autres allergies associées à l'APLV	N	%
Allergies alimentaires	30	20
Asthme bronchique	36	24
RCA	14	9,3
Eczéma	14	9,3

4.6.2.1 Allergies alimentaires

a. Recherche de sensibilisation aux trophallergènes

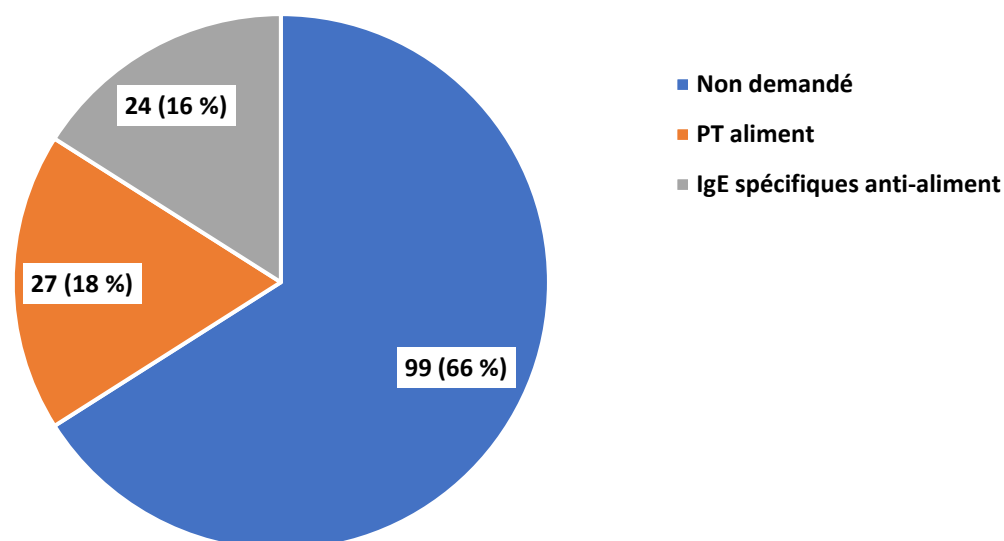


Figure 86. Répartition des patients selon le type du bilan allergologique alimentaire réalisé (hors APLV) (n=150).

b. Résultats de l'enquête allergologique alimentaire

Tableau 35. Profil allergologique des patients présentant une symptomatologie clinique suspecte d'allergie alimentaire (hors APLV).

Aliment	Exposition à l'aliment (n)	Patients testés (n)	Sensibilisation prouvée (n)	Allergie prouvée n (%)	Taux Proportionnel (%)
Œuf	150	51	19	11/150 (7,3)	7,3
Lait de Soja	55	39	10	3/55 (5,4)	2
Lait de chèvre	47	21	5	11/47 (23,4)	7,3
Riz	150	14	2	1/150 (0,7)	0,7
Arachide	150	47	12	6/150 (4,0)	4
Fruits à coque	148	49	9	3/148 (2,0)	2
Poissons	148	38	2	4/148 (2,7)	2,7
Autres	150	51	16	6/150 (4,0)	4

4.6.2.2 Comorbidités allergiques respiratoires

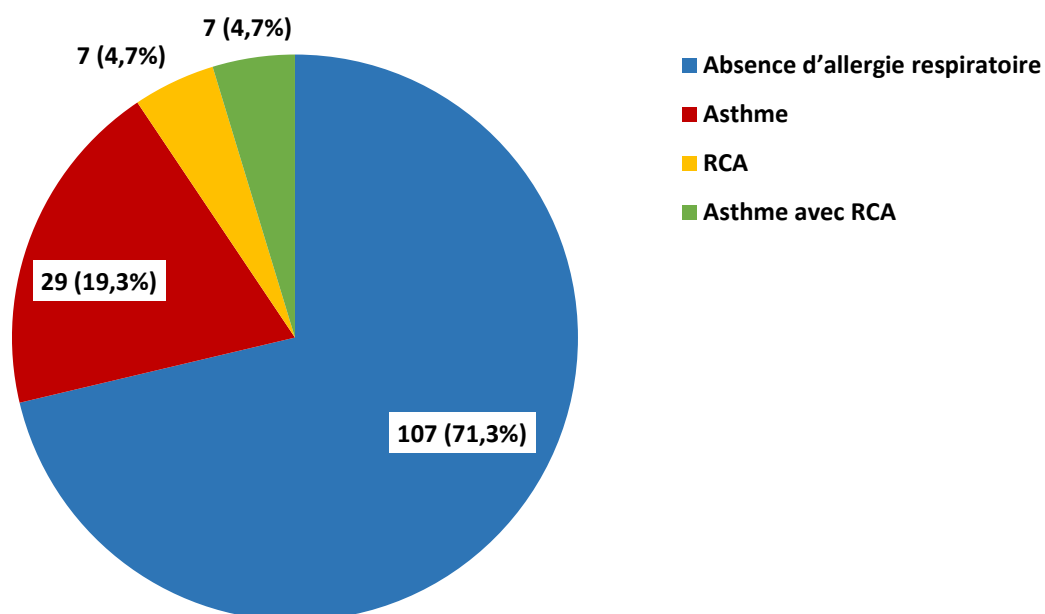


Figure 87. Répartition des patients selon les comorbidités allergiques respiratoires associées (n =150).

▪ **Âge d'apparition des comorbidités allergiques respiratoires**

Tableau 36. Âge d'apparition des comorbidités allergiques respiratoires chez les patients.

Âge (mois)	Asthme	RCA
Âge moyen \pm écart type	20,64 \pm 14,36	33,71 \pm 9,76
Âge médian (IQR : 25 %- 75 %)	18 (IQR : 9 - 30)	36 (IQR : 28,5 - 40,5)
Âges extrêmes (Min – Max)	3 - 48	12 - 48

- **Sensibilisation aux pneumallergènes**

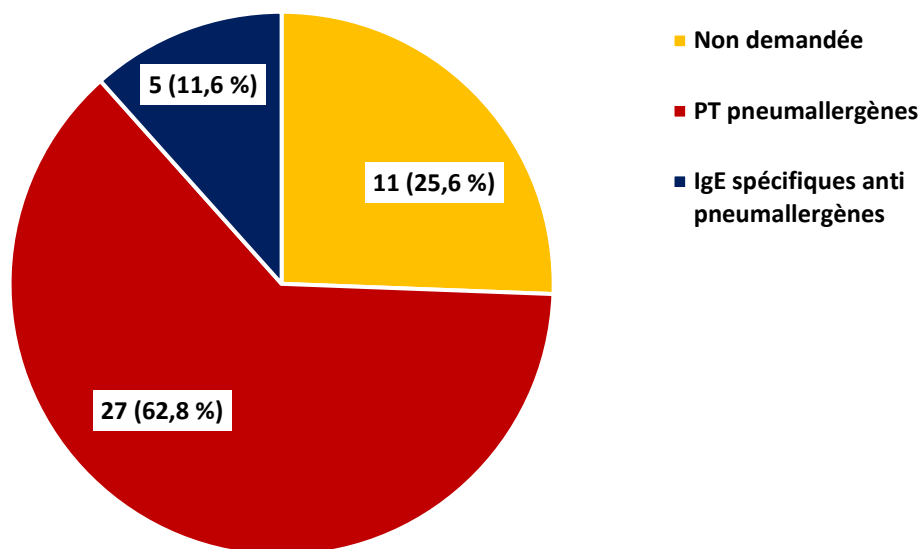


Figure 88. Répartition des patients en fonction de l'exploration allergologique respiratoire demandée (n=43).

- **Sensibilisation aux pneumallergènes chez les patients ayant une allergie respiratoire**

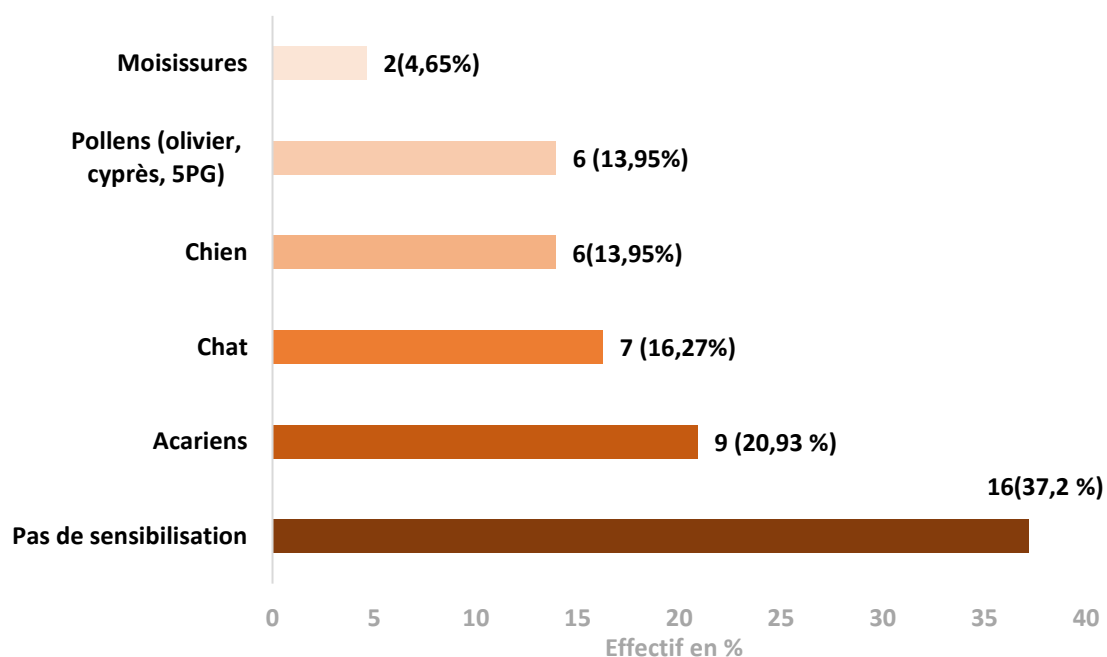


Figure 89. Profil de sensibilisation aux pneumallergènes chez les patients présentant une allergie respiratoire (n=43).

4.6.2.3 Autres allergies associées

Tableau 37. Fréquence et âge d'installation de la dermatite atopique chez les patients.

	N	%	Âge d'apparition
Eczéma atopique	14	9,3	Âge moyen \pm écart type : $6,79 \pm 5,72$ Âge médian (IQR : 25 %-75 %) : 6 (IQR : 4 – 8) Âges extrêmes (Min – Max) : 1 – 24

4.6.2.4 Toutes comorbidités allergiques confondues (la comorbidité atopique)

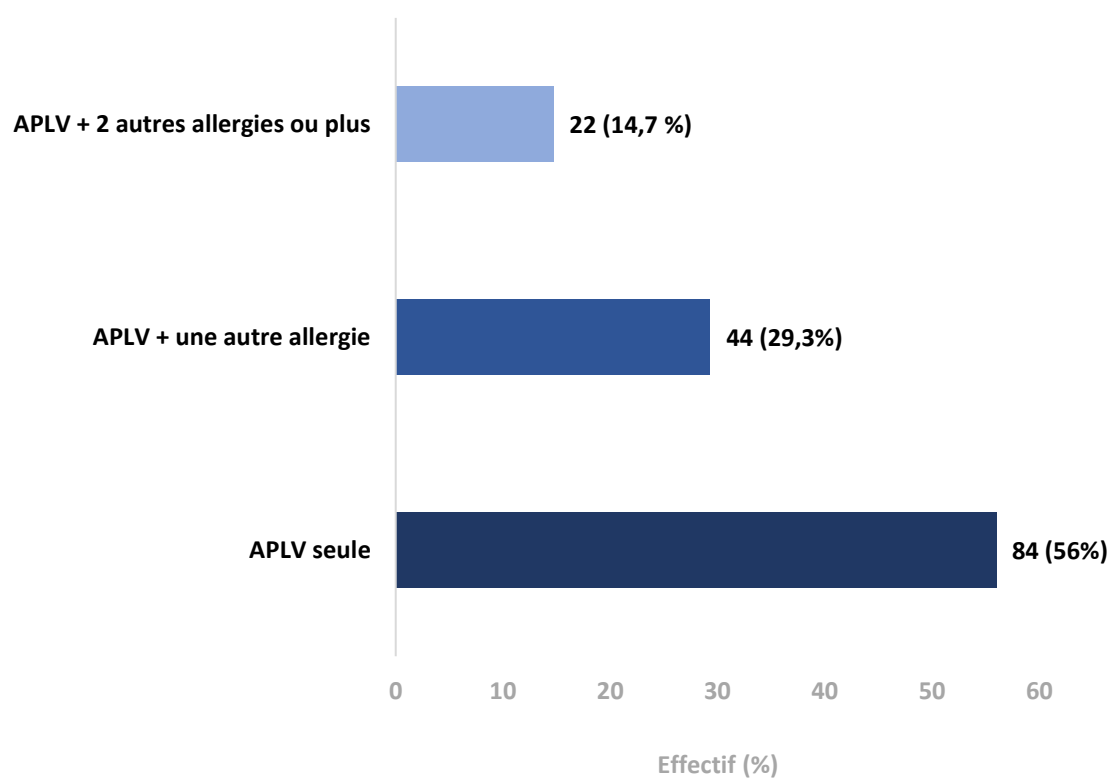


Figure 90. Profil des comorbidités allergiques chez les enfants présentant une APLV IgE-médiée (n=150).

4.7 Facteurs pronostiques de l'évolution de l'APLV IgE-médiée

4.7.1 Courbes de Kaplan-Meier de l'acquisition de la tolérance

4.7.1.1 Résolution du taux d'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps en fonction du taux initial d'IgE anti-PLV

Tableau 38. Âges d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon le taux initial d'IgEs (p < 0,001).

Taux initial d'IgEs-LV (Médian)(KU/L)	Âge médian de tolérance (mois)	Tolérance à 12 mois (%)	Tolérance à 24 mois (%)	Tolérance à 36 mois (%)	Tolérance à 48 mois (%)
IgEs-LV < 3,23	24	10,0	54,3	78,6	80,0*
IgEs-LV ≥ 3,23	NA	7,1	22,9	34,3	42,9

(*) Valeur estimée à 50 mois (point le plus proche disponible).

NA : Médiane non atteinte durant la période de suivi (47,1 % à 66 mois).

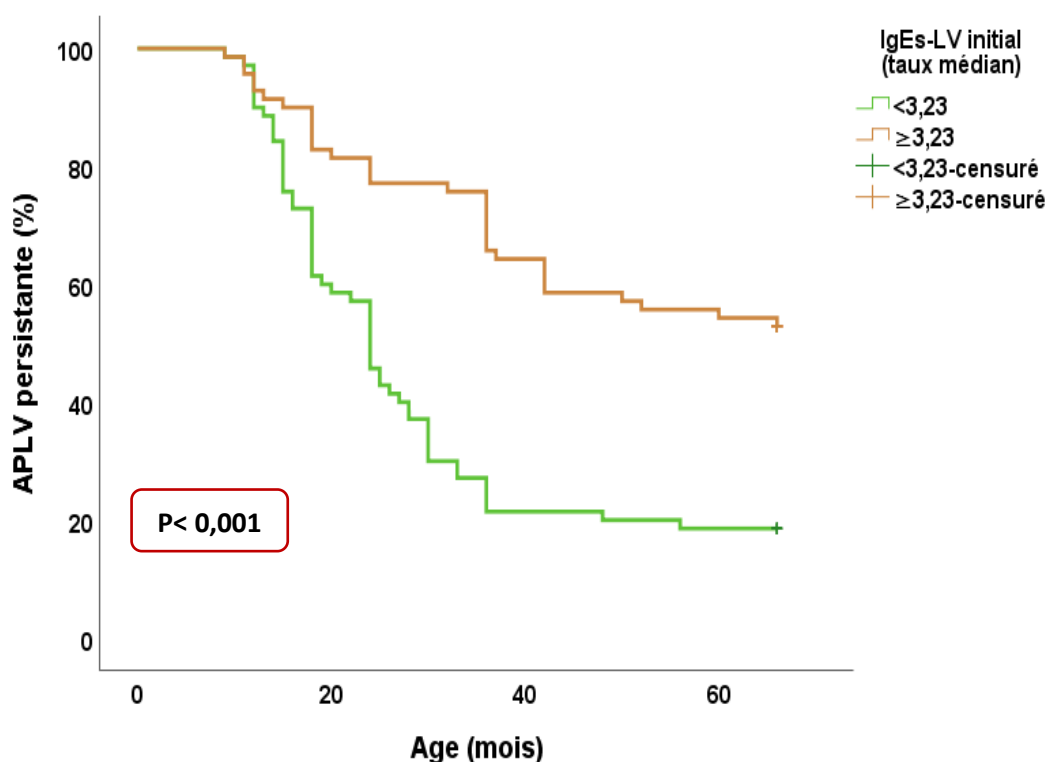


Figure 91. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et le taux initial d'IgEs-LV (n=140).

4.7.1.2 Résolution du taux d'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps en fonction de la taille initiale du PTLV

Tableau 39. Âge d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon la taille initiale du PTLV (p= 0,002).

Taille du PTLV (médiane) (mm)	Âge médian de tolérance (mois)	Tolérance à 12 mois (%)	Tolérance à 24 mois (%)	Tolérance à 36 mois (%)	Tolérance à 42 mois (%)
PTLV < 8	25	15,4	46,2	73,1	76,9
PTLV ≥ 8	NA	3,4*	17,2**	27,6	34,5

(*) Valeur estimée à 13 mois (point le plus proche disponible).

(**) Valeur estimée à 30 mois (point le plus proche disponible).

NA : Médiane non atteinte durant la période de suivi (45 % à 60 mois).

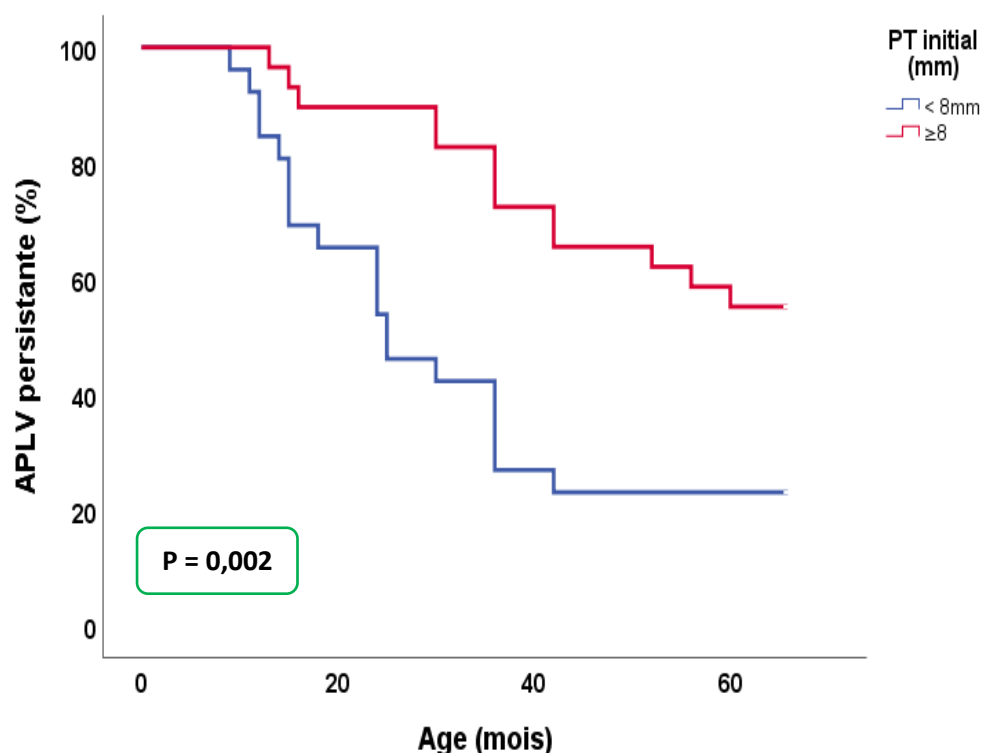


Figure 92. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et la taille initiale du PTLV (n =55).

4.7.1.3 Résolution du taux d'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps en fonction du pic du taux d'IgE anti PLV au cours du suivi

Tableau 40. Âges d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon le pic d'IgEs-LV au cours du suivi ($p < 0,001$).

Pic d'IgEs-LV au cours du suivi (kU/L), (Taux médian)	Âge médian de tolérance (mois)	Tolérance à 12 mois (%)	Tolérance à 24 mois (%)	Tolérance à 36 mois (%)	Tolérance à 48 mois (%)
IgEs-LV < 11,4	24	12	53,3	80	84
IgEs-LV \geq 11,4	NA	4	18,7	28	34,7*

(*) Valeur estimée à 50 mois (point le plus proche disponible).

NA : médiane non atteinte durant la période de suivi (40 % à 66 mois).

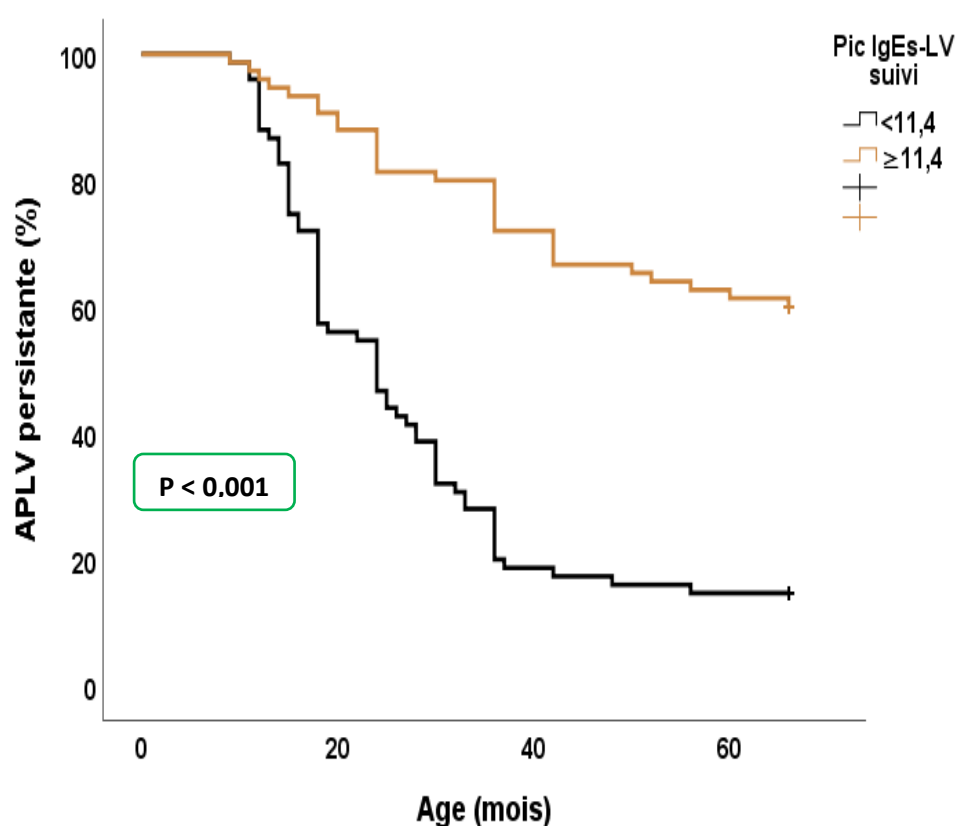


Figure 93. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre le développement de la tolérance au LV et le pic d'IgEs-LV au cours du suivi ($n = 150$).

4.7.1.4 Résolution du taux d'allergie aux protéines de lait de vache au cours du temps en fonction de la taille maximale du PTLV au cours du suivi

Tableau 41. Âge d'acquisition de la tolérance (Kaplan-Meier) selon la taille maximale du PTLV au cours du suivi ($p < 0,001$).

Taille maximale du PT au cours du suivi (mm), (Taille médiane)	Âge médian de tolérance (mois)	Tolérance à 12 mois (%)	Tolérance à 24 mois (%)	Tolérance à 36 mois (%)	Tolérance à 48 mois (%)
PTLV < 10	24	10,4	54,2	77,1	83,3*
PTLV ≥ 10	NA	1,4**	10,1	27,5	31,9***

(*) Valeur estimée à 42 mois (point le plus proche disponible). (**) Valeur estimée à 13 mois. (***) Valeur estimée à 50 mois. NA : médiane non atteinte durant la période de suivi (34,8 % à 60 mois).

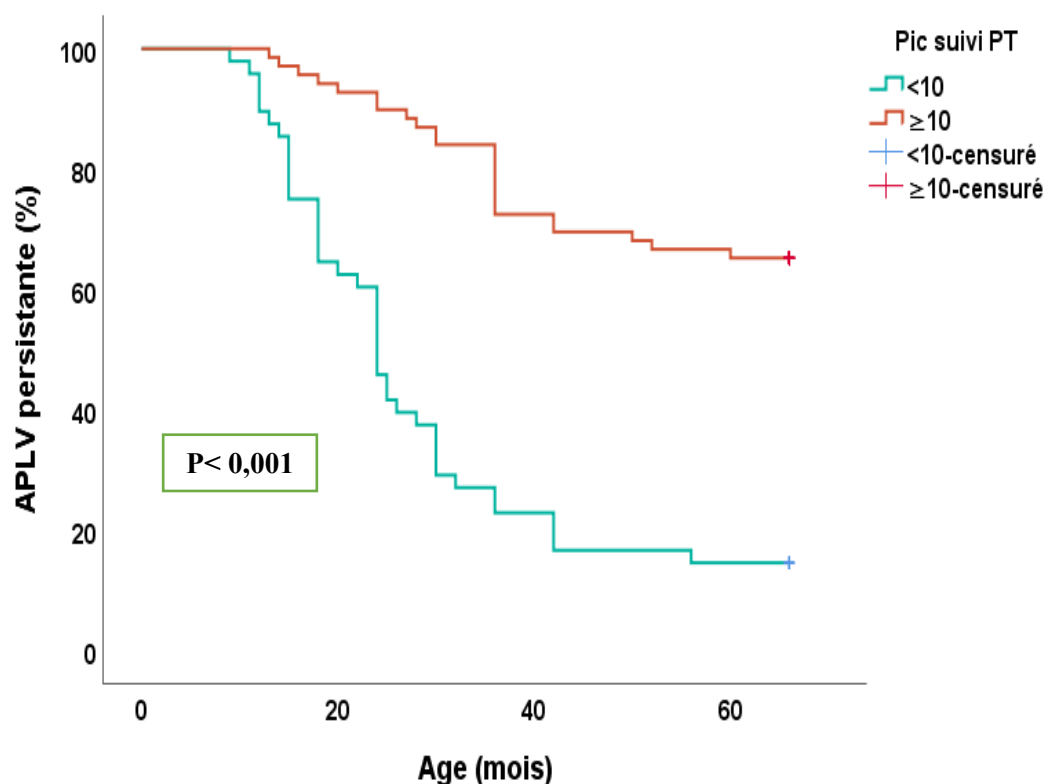


Figure 94. Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre la résolution de l'APLV et la taille maximale du PTLV au cours du suivi (n=113).

4.7.2 Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée

4.7.2.1 Comparaison des caractéristiques anamnestiques des patients selon la présence ou l'absence de tolérance aux PLV

Tableau 42. Comparaison des caractéristiques anamnestiques des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.

	Total	Acquisition de tolérance		P
		Tolérants (n=94) n (%)	Non tolérants (n= 56) n (%)	
Garçon, n (%)	84 (56,0)	50 (53,2)	34 (60,7)	0,399
Fille, n (%)	66 (44,0)	44 (46,8)	22 (39,3)	
Biberon sensibilisateur (1 ^{ers} jours), n (%)	88 (58,7)	60 (63,8)	28 (50,0)	0,096
Âge au premier symptôme (mois), médian (IQR)	4,00 (1 – 6)	4,00 (1 – 6)	5 (2,25 – 6)	0,126
Âge au moment du diagnostic (mois), médian (IQR)	6,00 (3 – 8)	6 (3 – 6,25)	6 (4,25 – 8)	0,023*
Durée du régime sans PLV (mois), médiane (IQR)	26,5 (13,7– 37)	18 (12– 27,5)	38 (30 – 48)	<10⁻¹⁰
Âge du sevrage de l'AM (mois), médian (IQR)	18 (8 – 24)	12 (6 – 24)	24 (12 – 24)	0,001
Âge de la diversification (mois), médian (IQR)	6 (5 – 6)	6 (5 – 6)	6 (5– 6)	0,407
Délai diagnostique (mois), médian (IQR)	1,00 (0 – 2)	1,00 (0 – 2)	1 (0 – 4)	0,138
Atopie familiale, n (%)	79 (52,7)	51 (54,3)	28 (50)	0,614

Les facteurs présentant une signification statistique ($p < 0,05$) sont indiqués en gras et inclus dans l'analyse multivariée.

4.7.2.2 Comparaison des caractéristiques cliniques des patients selon la présence ou l'absence de tolérance aux PLV

Tableau 43. Comparaison des caractéristiques cliniques des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.

	Total	Acquisition de tolérance		P
		Tolérants (n=94) n (%)	Non tolérants (n= 56) n (%)	
Manifestations cliniques n (%)				
Cutanées, n (%)	113 (75,3)	68 (72,3)	45 (80,4)	0,271
Prurit	38 (25,3)	21 (22,3)	17 (30,4)	0,275
Urticaire	109 (72,7)	66 (70,2)	43 (76,8)	0,490
Angioedème	42 (28,0)	22 (23,4)	20 (35,7)	0,104
Eczéma	10 (6,7)	7 (7,4)	3 (5,4)	0,744
Digestives, n (%)	90 (60,4)	54 (57,4)	36 (65,5)	0,335
Diarrhée	40 (26,7)	27 (28,7)	13 (23,2)	0,461
Vomissement	74 (49,3)	41 (43,6)	33 (58,9)	0,070
Douleur abdominale	10 (6,7)	5 (5,3)	5 (8,9)	0,502
Respiratoire, n (%)	72 (48,0)	38 (40,4)	34 (60,7)	0,016
RCA	37 (24,7)	20 (21,3)	17 (30,4)	0,212
Toux	12 (8,0)	7 (7,4)	5 (8,9)	0,763
Sifflement	7 (4,7)	6 (6,4)	1 (1,8)	0,258
Dyspnée sifflante	36 (24,0)	14 (14,9)	22 (39,3)	0,001
Dysphonie /Stridor	11 (7,3)	4 (4,3)	7 (12,5)	0,101
Dyspnée laryngée	6 (4,0)	2 (2,1)	4 (7,1)	0,197
Anaphylaxie, n (%)	68 (45,3)	40 (42,6)	28 (50)	0,376
Ingestions accidentelles au cours du régime sans PLV, n (%)	103(68,7)	56(59,6)	47 (83,9)	0,002
Allergies associées, n (%)	66 (44)	30 (33)	36 (64,3)	< 0,001
Autres allergies alimentaires, n (%)	30 (20)	14(14,9)	16 (28,6)	0,043
Asthme, n (%)	36 (24)	15 (16)	21 (37,5)	0,003
RCA, n (%)	14 (9,3)	4 (4,3)	10 (17,9)	0,006
Dermatite atopique, n (%)	14 (9,3)	10 (10,6)	4 (7,1)	0,447

4.7.2.3 Comparaison des données d'exploration des patients selon la présence ou l'absence de tolérance aux PLV

Tableau 44. Comparaison des données d'exploration des patients selon la présence ou l'absence d'une tolérance aux PLV.

	Total	Développement de tolérance		P
		Enfants tolérants (n = 94) n (%)	Enfants non tolérants (n=56) n (%)	
IgEs-LV initial (KU/L), médian (IQR)	3,23(0,8-14,2)	1,58 (0,62 - 6,8)	10,15 (3,11 - 40,8)	< 10 ⁻⁵ *
PTLV initial (mm), médian (IQR)	8,0 (5 -12)	7 (5 - 10)	11 (7 - 13)	0,018*
Pic d'IgEs-LV au cours du suivi (kU/L), médian (IQR)	11,4 (2,4 - 48,4)	4,1 (1,2-17,1)	51,4 (18,5 - 87,6)	< 10 ⁻⁹ *
Taille maximale du PT au cours du suivi (mm), médian (IQR)	10 (7-15)	8 (5,5 - 12)	12 (10 -16,75)	< 10 ⁻⁶ *
IgE au moment du TPO, médian (IQR)	1,62 (0,38-16)	0,49 (0,3 - 2)	20,02 (5,4 - 53,9)	<10 ⁻¹³ *
PTLV au moment du TPO, médian (IQR)	4 (0 - 10)	0 (0 - 6)	10 (6,75 -12,75)	<10 ⁻¹² *
Carences, n (%)	70 (46,7)	38 (40,4)	32 (57,1)	0,047*
Fer	54 (36,0)	28 (29,8)	26 (46,4)	0,040*
Anémie carencielle	23 (15,3)	14 (14,9)	9 (16,1)	0,846
Vitamine D	36 (24,0)	17 (18,1)	19 (33,9)	0,028*
Calcium	4 (2,7)	2 (2,1)	2 (3,6)	0,596

Les facteurs présentant une signification statistique (p < 0,05) sont indiqués en gras avec étoile et inclus dans l'analyse multivariée.

4.7.2.4 Analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la persistance de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée

Tableau 45. Analyse univariée et multivariée des facteurs anamnestiques liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	P	OR (IC 95 %)	OR Ajusté (IC 95)	P
Âge au moment du diagnostic (mois)	0,023	/	0,844 (0,708– 1,005)	0,057
Age du sevrage de l'AM (mois)	0,001	/	0,942 (0,902– 0,983)	0,006
Biberon sensibilisateur	0,096	0,567 (0,123 – 0,68)	2,341 (1,10 – 4,981)	0,027

AM : allaitement maternel.

(*) Facteurs ayant conservé une signification statistique ($p < 0,05$) dans l'analyse multivariée. (**) Facteurs ayant acquis une signification statistique dans l'analyse multivariée.

Tableau 46. Analyse univariée et multivariée des facteurs cliniques et nutritionnels liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	P	OR (IC 95 %)	OR Ajusté (IC 95)	P
VMS	0,070	1,855 (0,949 – 3,626)	0,363(0,158 – 0,834)	0,017**
Dyspnée sifflante	0,001	3,697 (1,69– 8,07)	0,266(0,103 – 0,682)	0,006*
Ingestion accidentelle	0,002	3,540(1,555– 8,075)	0,293 (0,112 –0,763)	0,012*
Allergie alimentaire	0,043	2,286(1,015– 5,146)	1,850 (0,695 – 4,927)	0,218
Asthme	0,003	3,16 (1,459– 6,845)	0,619 (0,244 – 1,570)	0,313
RCA	0,003	4,89(1,455– 16,448)	0,234 (0,057 – 0,966)	0,045*
Carence fer	0,040	2,043(1,028– 4,058)	0,516 (0,223 – 1,194)	0,122
Carence Vit D	0,028	2,330(1,085– 4,987)	2,031 (0,788 – 5,237)	0,143

(*) Facteurs ayant conservé une signification statistique ($p < 0,05$) dans l'analyse multivariée. (**) Facteurs ayant acquis une signification statistique dans l'analyse multivariée.

Tableau 47. Analyse univariée et multivariée des facteurs immunologiques liés à la persistance de l'APLV IgE-médiée.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	P	OR (IC 95 %)	OR ajusté (IC 95 %)	P
IgEs-LV initial (KU/L)	< 10^{-5}	/	1,022 (0,966–1,080)	0,451
PTLV initial (mm)	0,018	/	1,261 (0,883–1,801)	0,202
Pic d'IgEs-LV au cours du suivi (KU/L)	< 10^{-9}	/	0,908 (0,738–1,117)	0,361
Taille maximale du PT au cours du suivi (mm)	< 10^{-6}	/	0,652 (0,463–0,918)	0,014*

DISCUSSION

5. DISCUSSION

5.1 Méthodologie

L'objectif de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache chez les nourrissons et les jeunes enfants suivis dans notre consultation, en mettant particulièrement l'accent sur les facteurs prédictifs associés à l'acquisition de tolérance et la persistance de la maladie ainsi que les comorbidités allergiques associées.

À notre connaissance, il s'agit de l'une des rares études menées en Algérie sur l'allergie aux protéines de lait de vache médiée par les IgE, alors que la majorité des données disponibles proviennent de cohortes européennes, nord-américaines ou asiatiques. Peu d'études ont évalué les résultats des tests de provocations, la cinétique des IgE spécifiques et/ou du PTLV et la tolérance clinique dans la population pédiatrique de notre pays ; notre travail vient donc combler en partie ce manque.

Nos résultats permettent d'apporter de nouvelles données concernant la présentation clinique et l'évolution de l'allergie au lait de vache IgE-médiée dans un contexte maghrébin où les habitudes alimentaires, l'allaitement maternel et les facteurs environnementaux peuvent influencer le profil allergologique, et mettent en évidence certaines particularités épidémiologiques et cliniques qui diffèrent de celles décrites dans les grandes séries européennes, contribuant ainsi à enrichir la littérature sur le sujet.

5.1.1 Biais et forces de l'étude

5.1.1.1 Les biais de l'étude

Parmi les limites de notre étude figurent :

- **Biais liés au recrutement**

- a. **Biais liés au recrutement rétrospectif**

- Le recrutement de certains patients s'étant effectué à distance du moment du diagnostic, certaines données initiales, notamment cliniques et/ou biologiques, peuvent être manquantes pour une partie des enfants inclus dans l'étude.
- Les données recueillies par anamnèse ou questionnaire peuvent être affectées par un biais de mémoire, lié à la déclaration rétrospective des parents. Il convient toutefois de

souligner que, dans le domaine de l'allergologie, l'anamnèse reste un élément clé du diagnostic.

b. Biais liés au recrutement prospectif

La courte durée de suivi peut limiter l'observation de certaines évolutions cliniques ou immunologiques à long terme, notamment l'apparition tardive de comorbidités allergiques. De ce fait, la fréquence réelle de ces comorbidités pourrait être sous-estimée dans notre cohorte.

- **Biais de sélection**

Le recrutement des malades était monocentrique dans une consultation de pneumo-allergologie pédiatrique du service de pédiatrie B du CHU de Constantine, qui assure à la fois le suivi, les tests de provocation et de réintroduction, ainsi qu'elle dispose de protocoles d'immunothérapie orale ce qui explique l'âge tardif de recrutement de certains patients, qui pourrait ne pas refléter les caractéristiques de la population pédiatrique générale.

- **Biais de mesures**

Dans notre étude, la majorité des patients avaient bénéficié de dosages d'IgE spécifiques et de tests cutanés (PTLV) lors de la première consultation, et non au moment de la première réaction clinique. Il est donc possible que certains enfants aient déjà subi un PTLV chez leur médecin traitant avant le recrutement, ce qui peut introduire une variabilité dans l'interprétation. Par ailleurs, 2,9 % des dosages d'IgE anti-protéines du lait de vache ont été effectués selon des techniques de fiabilité limitée, ce qui peut également constituer une source d'hétérogénéité dans les résultats. Une autre limite réside dans la disponibilité et le coût élevé des réactifs : les ruptures de stock, associées à la charge financière importante de certains dosages, ont restreint l'exploration immunologique, notamment pour les IgE spécifiques dirigées contre la caséine et d'autres fractions protéiques du lait de vache, qui n'ont pas pu être systématiquement réalisés au cours du suivi.

5.1.1.2 Forces de l'étude

La force de cette étude réside dans le fait qu'il s'agit de l'une des premières et les plus vastes descriptions des enfants présentant une APLV médiée par les IgE en Algérie et en Afrique, s'intéressant à l'évolution de cette allergie et apportant des données sur leur profil démographique, leurs manifestations cliniques et leur histoire naturelle ainsi que la prise en

charge en se basant sur les données des tests de provocation orale réalisés. À partir de nos résultats, nous avons également pu déterminer la corrélation entre les résultats du TPO et les paramètres biologiques (la taille de la papule au prick-test (PT) et les IgE spécifiques au lait de vache (IgE-LV)), dans notre population pédiatrique locale. Nous avons également pu documenter l'apparition de comorbidités allergiques concomitantes au cours du suivi.

La taille importante de l'échantillon (150 patients), alors que l'APLV IgE-médiée est une affection relativement peu fréquente, avec une incidence estimée à 0,59 %, renforce la robustesse de nos résultats et rendant la comparaison possible avec d'autres études publiées récemment dans la littérature.

La longue durée de suivi pour certains cas a permis d'analyser et de documenter l'apparition d'autres comorbidités allergiques concomitantes et mieux cerner les formes persistantes de cette pathologie.

5.1.2 Les modalités de recrutement

Dans notre étude, 50,7% (n = 76) des patients ont été recrutés de manière rétrospective, tandis que 49,3 % (n=74) l'ont été de manière prospective. L'objectif de recourir à un recrutement prospectif en complément d'un recrutement rétrospectif pour la réalisation de ce travail était d'assurer un suivi suffisamment prolongé, et d'augmenter la taille de l'échantillon en permettant à la fois d'exploiter les données existantes et d'obtenir des données plus récentes et homogènes. Cette démarche visait à mieux documenter l'évolution des formes persistantes et à identifier l'éventuelle survenue d'allergies associées au fil du temps. Bien que la première partie du recrutement ait été réalisée de façon rétrospective, l'ensemble des patients a bénéficié d'un suivi homogène et du même protocole de réintroduction.

Le recrutement rétrospectif des patients s'est déroulé entre juin 2019 et mai 2022. Il convient de préciser qu'il existait une variation dans le nombre de patients recrutés selon les années ; En 2019 et 2022, les inclusions n'ont été effectuées que sur une période de 6 mois ; 22 cas (14,7%) en 2019 et 15 cas (10 %) en 2022. Tandis qu'en 2020, le nombre de patients recrutés a été nettement inférieur en raison de l'impact de la pandémie de COVID-19, comparativement aux autres années, 8% (12 cas) de la population recrutée.

Le recrutement prospectif des patients s'est déroulé entre juin 2022 et juin 2024. La période d'inclusion, restreinte à six mois en 2022 et en 2024, a permis de recenser respectivement

11 cas (7,3 %) en 2022 et 25 cas (16,7 %) en 2024. Le plus grand nombre de recrutements a été enregistré en 2023, soit 38 cas (25,3%). À titre de comparaison, la majorité des travaux publiés dans la littérature sur l'APLV IgE-médiée sont de type rétrospectif, avec relativement peu d'études prospectives (Tableau 48).

Tableau 48. Travaux publiés dans la littérature sur l'APLV IgE-médiée.

Auteur et al	Année	Pays	Recrutement	Patients	Type d'APLV
Skripak (173)	2007	USA	Rétrospective	807	APLV IgE
Dias (217)	2010	Portugal	Rétrospective	79	APLV IgE
Payot(218)	2014	France	Rétrospective	178	APLV IgE
Koike(219)	2018	Japon	Rétrospective	92	APLV IgE
Kim (220)	2020	Korê	Rétrospective	189	APLV IgE
Chong(221)	2020	Singapour	Rétrospective	313	APLV IgE
Trujillo (222)	2024	Spain	Rétrospective	200	APLV IgE
Zeynalli(223)	2024	Turquie	Rétrospective	75	APLV IgE
Notre étude	2025	Algérie	Rétrospective et prospective	150	APLV IgE

5.2 Évaluation des caractéristiques générales de la population d'étude

150 nourrissons et jeunes enfants ont été inclus dans cette étude dont 56 % garçons et 44 % filles, âgés de 0 à 74 mois et un âge médian à l'inclusion de 13,50 mois (IQR : 8 - 25,25). 44 % des patients ont été recrutés au cours de la première année de vie, tandis que 56 % avaient un âge supérieur à 12 mois. 64,7 % (n=97) des patients recrutés étaient orientés à notre consultation par un médecin de ville, dont 50% par un pédiatre de ville et 14,7% par un médecin généraliste.

L'APLV constitue une pathologie fréquemment prise en charge en consultation ambulatoire (224). En effet, plusieurs études ont montré que la majorité des nourrissons présentant leurs premières manifestations cliniques sont initialement pris en charge par les médecins généralistes ou les pédiatres de ville (225). Comme le rapportent plusieurs séries récentes, le

recours aux structures hospitalières apparaît le plus souvent réservé à certaines situations spécifiques, notamment la réalisation d'un test de provocation orale en conditions sécurisées, la prise en charge d'urgences allergologiques telles que l'anaphylaxie, ou encore l'évaluation des formes persistantes au-delà de la première année de vie (11,165,226,227). Cette organisation pourrait expliquer l'âge tardif du recrutement dans notre cohorte et reflète probablement le délai entre les premiers symptômes et l'orientation secondaire vers les centres spécialisés.

5.3 Appréciation des facteurs associés à l'APLV dans notre population d'étude

Le sexe masculin constitue un facteur de risque d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) pendant l'enfance (3). Cette situation serait liée à la plus forte prévalence des maladies allergiques chez les garçons avant la puberté (4,141,173,174,228). Conformément aux données de la littérature, le nombre de cas masculins était plus élevé dans notre étude, 56% (n=84) garçons et 44% (n=66) filles avec un sex-ratio de 1,27.

La majorité de nos patients avaient reçu de la vitamine D dans le cadre du programme national algérien de lutte contre le rachitisme 98,7 % (n=148). 82 % avaient reçu 02 doses alors que 15,3 % avaient reçu 3 doses. Les patients inclus dans notre étude ont reçu des doses complémentaires de vitamine D, adaptées en fonction de leur statut vitaminique au cours du suivi.

De nombreuses études transversales et observationnelles mettent en évidence une association entre la carence en vitamine D et une augmentation du risque de sensibilisation aux protéines alimentaires. Par ailleurs, une prévalence plus élevée de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) a été rapportée chez les enfants présentant un faible statut vitaminique D, notamment chez les nourrissons nés durant la saison froide ou ayant une exposition solaire insuffisante. Toutefois, bien que ces données suggèrent un rôle potentiel de la vitamine D dans la physiopathologie de l'APLV, des études prospectives avec cas-témoins de plus grande envergure sont nécessaires afin d'établir un lien de causalité (112,229).

Dans notre série, un tabagisme parental était présent chez 28 % (n=42) des cas ; un tabagisme passif a été recherché et retrouvé chez 12 % des cas (n=18). Cette proportion est relativement plus faible au regard des données de la littérature. Topal et Qi avaient objectivé une prévalence de 36,5% et 40,6 % respectivement (230,231). L'association entre l'exposition à la fumée de tabac et la sensibilisation aux trophallergènes a été mise en évidence par

plusieurs études (80,232). Yao et al avaient trouvé que la fumée de tabac, objectivée par les taux sériques de cotinine, est associée à une augmentation du risque de sensibilisation IgE anti-aliment et notamment le lait de vache (79).

Un allaitement maternel exclusif à la naissance a été initié chez 32 % (n=48), tandis que 51,3 % (n =77) bénéficiaient d'un allaitement maternel prédominant. 9,3 % des patients (n = 14) n'étaient pas encore sevrés au moment de l'évaluation, l'âge médian du sevrage était de 18 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 36 mois. L'âge moyen de la diversification dans notre étude était de 5,6 +/- 1,2 mois ; avec des âges variaient de 3 à 12 mois.

Le rôle de l'allaitement maternel dans la protection ou la favorisation des allergies alimentaires est cependant débattu depuis longtemps (201). L'allaitement maternel exclusif, sans être un facteur favorisant, n'est pas un facteur de protection de l'APLV, comme le montrent beaucoup d'études (56,82,203).

58,7 % (n=88) des mamans ont rapporté que leur bébé avait eu au moins un complément de préparation pour nourrissons à base de lait de vache durant le séjour à la maternité et au cours des 3 premiers jours de vie, dont 34 % (n = 51) des cas avaient reçu plus de 2 biberons.

80 % des nouveau-nés recevraient un biberon de lait infantile à la maternité, notamment au cours de la première nuit suivant la naissance, le plus souvent dans l'attente de la montée de lait ou en raison d'une vulnérabilité maternelle ou en cas de césarienne (84). Dans notre série, le taux d'exposition au lait de vache au cours des premiers jours de vie était proche à celui de Ibsaine, Bouchertara et Garcette qui avaient rapporté respectivement un taux de 55 %, 45,29 % et 42.7% (66,67,233), et relativement plus faible comparativement à d'autres études publiées qui rapportaient une proportion élevée d'enfants allergiques au lait de vache ayant reçu au moins un biberon de lait infantile à la maternité ou au cours des premiers jours de vie, avec des taux avoisinant 80 % selon certaines séries (217,228,228). Host et al, ont été les premiers à observer un lien entre l'exposition précoce au lait infantile en maternité et le risque d'APLV, ce qui a conduit au concept de « biberon dangereux » ou « The first bottle killer » (56). Saarinen et al avaient montré que l'administration de lait de vache à la maternité augmente le risque de développement d'une APLV comparativement à d'autres suppléments (203). En 2017, une étude faite par Gil et al. portant sur 211 cas d'APLV IgE-médiée a mis en évidence que l'exposition précoce aux PLV en maternité suggérait une augmentation significative du risque d'APLV IgE-médiée (87) ; ces résultats ont été corroborés par plusieurs études cas-témoins (203,233,234). Elizur et al. ont montré

que les nourrissons ayant reçu un nombre limité de compléments à la maternité (1 à 3) présentaient une incidence significativement plus élevée d'APLV comparativement à ceux ayant été exposés à un nombre plus élevé de compléments (4 ou plus) (235).

Les antécédents de maladies allergiques chez les membres de la famille au premier degré (Père, Mère, fratrie), sont depuis longtemps reconnus comme un facteur de risque de maladies allergiques chez l'enfant (12,73,121), ce qui confirme l'importance du terrain génétique dans la survenue des APLV IgE-médiées. Dans notre cohorte, l'analyse de l'atopie familiale par auto-déclaration a montré que la proportion d'enfants présentant un antécédent familial d'atopie (au moins un parent ou un frère/une sœur), était de 52,7 % (n=79), ce taux se rapproche de celui retrouvé dans certaines séries de la littérature, notamment celle rapportée par Host 49% (19) et Dias 53 % (217) ainsi qu'à celle rapportée par Bouchertara 57,15 % (236), bien qu'il diffère des taux rapportés dans d'autres études, où la fréquence varie de 22 à 78 % (66,203,220,228).

Cette variabilité entre les études pourrait s'expliquer par le mode d'évaluation du statut atopique, reposant sur l'auto-déclaration plutôt que sur les prick-tests cutanés, ainsi que par le phénotype immunologique de l'APLV étudié, l'atopie familiale est plus fréquemment observée dans la forme IgE-médiée que dans la forme non IgE-médiée (66). Elle pourrait également être influencée par des facteurs environnementaux et génétiques propres aux populations étudiées.

Les antécédents atopiques étaient retrouvés un peu plus fréquemment chez la mère 34,7 % (n=52), que chez le père 18,7 % (n= 28) et la fratrie 16 % (n=24), ce constat rejoint les données de la littérature, où plusieurs études suggèrent une influence plus marquée de l'atopie maternelle dans la transmission du risque allergique (72,121). 38 % des patients (n=57) avaient un seul membre de la famille (parent ou fratrie) présentant une maladie allergique, tandis que 14,7 % des nourrissons (n=22) avaient deux membres ou plus atteints. Les deux parents atopiques étaient présents chez 6,7 % des cas (n=10) alors que 6 % des cas (n=9) avaient un parent atopique associé à au moins un frère ou une sœur atteinte, cette configuration représente un risque cumulatif particulièrement élevé de développement d'une allergie alimentaire, comme l'ont montré plusieurs cohortes de naissance (19,237). Dans une étude de population portant sur 5276 nourrissons âgés d'un an, Koplin et al, ont montré que le risque d'avoir une allergie alimentaire atteignait 40 % en présence d'un parent au premier

degré atteint d'une maladie allergique et jusqu'à 80 % lorsque deux parents au premier degré étaient concernés, comparativement aux enfants sans antécédents familiaux.

La rhino-conjonctivite allergique constituait l'antécédent familial allergique le plus fréquent (35,3 %), suivie de l'asthme (33,3 %). Ces résultats sont proches à ceux rapportés par Chong et al, qui avaient retrouvé de la rhino-conjonctivite allergique chez 47,9% des cas et de l'asthme chez 30,74 % des cas (221).

Les antécédents familiaux d'APLV ont été retrouvés chez 8,7 % des parents, parmi lesquels 6,7 % des cas (n = 10) concernaient la fratrie. Cette prévalence est proche de celle rapportée dans la littérature, notamment par Santos, Dias et Bouchertara qui ont retrouvé des taux respectifs de 5 %, 7 % et 10,4% (217,228,236).

Bien que la dermatite atopique soit classiquement rapportée parmi les antécédents familiaux les plus fréquents, dans notre cohorte elle n'a été retrouvée que chez 1,3 % des cas. Ce taux est nettement inférieur à celui rapporté par Chong et al. à Singapour, qui avaient retrouvé une fréquence de 39,8% (221).

Les antécédents personnels d'atopie n'ont été retrouvés que chez 12 % des cas, dominés par la dermatite atopique chez 6% des nourrissons (n=9). La dermatite atopique (DA) est fréquemment associée à l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Gadelrab et al. ont rapporté, dans une étude de cohorte prospective menée en Égypte auprès de 83 enfants atteints de dermatite atopique modérée à sévère, une sensibilisation au lait de vache a été objectivée chez 30,1 % des cas, tandis qu'une APLV IgE-médiée a été confirmée chez 19,3 % des cas, avec une association statistiquement significative entre l'eczéma précoce et l'allergie au lait de vache ($P < 0,001$) (238).

5.4 Circonstances de survenue

L'âge médian de survenue de la première réaction allergique dans notre cohorte était de 4 mois (IQR : 1-6) avec des extrêmes allant de 0 à 12 mois. Parmi eux, 25,3% appartenaient au groupe d'âge de 0 à 1 mois, 64,7% au groupe de 2 à 6 mois et 10% au groupe de 7 à 12 mois, ce qui fait que 90% des patients ont présenté la symptomatologie clinique initiale dans les 6 premiers mois de vie sans différence statistiquement significative entre les 2 sexes ($P < 10^{-5}$).

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature, qui rapportent que la majorité des nourrissons développent des symptômes d'allergie aux protéines du lait de vache au cours

des six premiers mois de vie, période durant laquelle le lait demeure l'aliment principal, la survenue après 12 mois est rare, et reste exceptionnelle au-delà de 2 ans, ce qui a également été décrit dans la littérature (51,116,117).

Dans notre série, 2 cas ont présenté une manifestation plus tardive (12 mois), dont 1 cas a développé les manifestations cliniques malgré une tolérance antérieure aux produits laitiers fermentés. Santos et al. ont rapporté 4 cas dont l'âge était supérieur ou égal à 12 mois (228), alors que Wong et al. ont rapporté un accident allergique inaugural après ingestion de lait de vache chez une adolescente qui avait l'habitude de le consommer (239) .

L'introduction des PLV dans l'alimentation se fait le plus souvent sous forme de préparations pour nourrissons, mais les symptômes peuvent également apparaître lors de l'introduction de produits laitiers fermentés. Certains patients peuvent présenter des symptômes avant même l'introduction de l'alimentation artificielle expliqués par une sensibilisation via le lait maternel (51,116,117).

Dans notre série, le facteur déclenchant des premiers symptômes était une formule infantile à base de protéines de lait de vache (PLV) dans 50 % des cas, suivi par les produits laitiers fermentés (yaourt, petit suisse) dans 44% des cas. Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature, bien que les proportions observées varient d'une étude à l'autre (172,228,240). Cette variation pourrait s'expliquer par la place qu'occupait l'allaitement maternel dans l'alimentation du nourrisson dans notre série ainsi que la durée de l'allaitement maternel, ou encore les habitudes de la diversification alimentaire (Fréquence des préparations lactées fermentées dans l'alimentation).

6 % des cas (n=9) ont présenté des manifestations cliniques d'APLV IgE-médiée lors de l'allaitement maternel, dont 2,7 % des cas (n=4) sous allaitement maternel exclusif ; ce taux est proche de celui rapporté par Santos (3,8 %), et demeure inférieur aux taux rapportés par Petriz et Poyraz, respectivement de 11 % et 22 % (172,228,240). Il est reconnu que certains enfants recevant exclusivement du LM peuvent présenter les symptômes d'une APLV, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à ces observations exceptionnelles, Høst est le premier qui avait rapporté une incidence de 0,5% (56).

Une seule exposition au lait de vache était suffisante pour provoquer les symptômes chez 61,3 % des cas (n= 92), alors que plus de deux expositions ont été nécessaires pour provoquer les symptômes chez 28 % des cas (n= 42). Nos données étaient proches de celles publiées par Ibsaine qui avait rapporté un taux de 45 % (66), et à celles publiées par Martorell qui avait rapporté un taux de 60% (241).

L'apparition des symptômes dès la première ingestion de lait de vache suggère une sensibilisation antérieure, soit par un passage transplacentaire d'antigènes de lait de vache (in utero), soit au cours de l'allaitement maternel par le transfert de protéines natives de lait de vache vers le nourrisson (105,242). Dans certains cas, la réaction allergique ne se manifeste qu'après plusieurs expositions aux protéines de lait de vache, cette observation suggère que le seuil de réactivité clinique dépend du degré de sensibilisation et de la dose cumulée d'exposition (111,173,241).

5.5 Profil clinique des patients et gravité des symptômes

La réaction allergique est apparue, dans la majorité des cas (68%, n= 102), dans un délai inférieur à 30 minutes (immédiatement dans les minutes suivant l'ingestion). Par ailleurs, 19,3% (n= 29) des patients ont présenté des symptômes dans l'heure qui suit l'ingestion. Ces résultats sont en accord avec les observations rapportées dans la littérature. En général, les réactions IgE-médiées surviennent dans les deux heures suivant la consommation du LV, souvent quelques minutes après l'ingestion, et presque toujours dans l'heure qui suit sa consommation (118,119).

Dans notre cohorte, les manifestations cliniques étaient de type cutané chez 113 patients (75,3%), gastro-intestinales chez 90 patients (60 %), respiratoires chez 72 patients (48%) et systémiques chez 9 patients (6 %), à noter qu'un patient pouvait présenter 1 ou plusieurs symptômes d'un ou de plusieurs appareils.

L'urticaire est le symptôme clinique le plus fréquemment rencontré présent chez 72,7 % des cas, suivi par les vomissements aigus chez 49,3% des cas, la diarrhée aiguë chez 26,7% des cas et la rhino-conjonctivite allergique chez 24,7% des cas. Bien que l'APLV puisse provoquer des tableaux cliniques variés, les manifestations cutanées sont celles le plus souvent rapportées dans la littérature, suivies par les manifestations gastro-intestinales et respiratoires (173,217,228,231).

La dermatite atopique est classiquement décrite comme une manifestation clinique mixte de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Certaines poussées d'eczéma peuvent, en

pratique, correspondre à une expression immédiate IgE-médiée. Ces exacerbations cutanées peuvent survenir isolées ou associées à d'autres manifestations cliniques IgE-médiées, comme cela a été observé dans notre série. Elles doivent donc être considérées comme faisant partie du spectre des manifestations IgE-médiées de l'APLV, conformément à sa définition physiopathologique (4).

Une atteinte limitée à un seul organe a été retrouvée chez 36 % des patients (n=54) ; deux organes étaient touchés chez 40,7 % des patients (n=61), tandis que 23,3 % des patients (n=35) présentaient une atteinte de trois organes ou plus. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Skripak et al (173), qui observaient une atteinte d'un seul organe dans 50 % des cas, de deux organes dans 35 % des cas et de trois organes ou plus dans 12 % des cas. Ainsi, dans notre série, l'atteinte multiviscérale apparaît plus fréquente, suggérant une expression clinique globalement plus sévère de l'allergie.

Une anaphylaxie a été rapportée parmi les symptômes initiaux dans 45,3% (n=68) des cas, parmi eux, 53 (35,3%) enfants ont présenté des manifestations cliniques sévères (grade III) et 15 (10%) enfants ont présenté des manifestations cliniques graves (grade IV), ayant nécessité une prise en charge médicale urgente. Les résultats observés concordent avec ceux rapportés par Qi et al, qui ont également observé des cas d'anaphylaxie dans 48,5 (231), mais restent plus élevés que dans d'autres séries publiées (217,228). Dans la cohorte Euro-Prevall, aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté chez les enfants présentant une suspicion d'APLV (5), à l'inverse, des études récentes menées à Singapour, au Portugal, en Turquie et en France qui ont rapporté des cas d'anaphylaxie avec des fréquences respectives de 1,9 %, 5,1 %, 2,7 % et 2,2 % (217,218,221,223). Cette variabilité pourrait s'expliquer par le fait que notre étude a été conduite dans une structure hospitalo-universitaire, où les cas référés étaient en majorité modérés à sévères, ce qui explique le taux élevé de ces formes dans notre cohorte. Elle pourrait également résulter d'une mauvaise appréciation de la gravité de l'accident inaugural, soit par les parents lorsqu'ils n'ont pas eu recours aux structures de soins, soit par le médecin des urgences lors de la prise en charge initiale, conduisant à une possible surestimation ou sous-estimation du nombre de cas classés comme sévères, par ailleurs, des différences de population peuvent également intervenir, liées à la variabilité de la prévalence des allergies alimentaires selon les régions, mais aussi à l'hétérogénéité des méthodologies et des définitions de l'anaphylaxie retenues dans les différentes études, dans notre contexte, nous avons utilisé la classification des réactions allergiques systémiques actualisée selon les recommandations de la World Allergy Organization (WAO) (164).

5.6 Âges et délais diagnostiques

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de $5,51 \pm 3,03$ mois avec des extrêmes allant de 0 à 12 mois. Parmi eux, 70 % des patients ont été diagnostiqués durant les 6 premiers mois de vie, dont 12,7 % (n=19) des patients ont été diagnostiqués au cours de la période néonatale. Un délai moyen de $1,55 \pm 2,16$ mois a été observé entre l'apparition de la réaction et la première consultation avec des extrêmes de 0 et 9 mois. Nos résultats étaient similaires à ceux rapportés par Martorell (241), qui avait observé un âge moyen au moment du diagnostic de 5,4 mois, avec un intervalle allant de 0 à 20 mois et un délai moyen de 2,2 mois entre l'apparition de la réaction et la première consultation (241).

Dans la population rétrospective (n=76), un retard diagnostique a été objectivé chez 32 patients (42,1%), contre 38 patients (51,4%) dans la population prospective.

La poursuite de l'allaitement maternel a été le facteur le plus fréquent associé au retard diagnostique dans les deux groupes, touchant respectivement 46,9 % (n=15) des patients de la cohorte rétrospective et 71 % (n=27) de ceux de la cohorte prospective. C'est lors d'une autre exposition (diversification) où les parents avaient consulté.

25 % des patients (n=8) dans la cohorte rétrospective contre 21% (n=8) dans la cohorte prospective se sont présentés à la consultation immédiatement après le début des symptômes, mais devant une symptomatologie atypique et la méconnaissance de la pathologie par certains médecins de première ligne, le diagnostic a été posé tardivement.

La pandémie Covid-19 a pris sa place dans la cohorte rétrospective comme cause de retard de prise en charge de cette affection, chez 28,1 % des cas (n= 9). Les mesures de confinement, associées à la saturation des structures de soins par les cas de COVID-19, ont retenti sur la prise en charge des patients en rapport avec des contraintes d'accès aux explorations allergologiques. Le diagnostic a été suspecté par les parents qui avaient recours à une éviction de produits laitiers sans supplémentation alimentaire adéquate.

Ces observations suggèrent que, bien que certains facteurs restent constants (allaitement maternel, difficultés diagnostiques), des facteurs contextuels comme la crise sanitaire peuvent influencer significativement le délai diagnostique.

Les retards diagnostiques étaient le plus souvent liés à des facteurs parentaux, mais pouvaient également être liés aux difficultés diagnostiques induites par des tableaux cliniques atypiques ou peu spécifiques. Les compétences des médecins de première ligne,

notamment pour la reconnaissance précoce des accidents allergiques, apparaissent comme un facteur contributif non négligeable. Ces éléments soulignent la nécessité de renforcer l'information des familles et la formation des professionnels de santé.

5.7 Exploration allergologique

Plusieurs études ont tenté d'établir des valeurs seuils d'IgE spécifiques ou de tests cutanés permettant non seulement de confirmer la sensibilisation mais également de prédire la positivité d'un TPO. Néanmoins, ces seuils varient selon les populations étudiées, l'âge des patients et la méthodologie utilisée, ce qui explique l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature (128–130). De façon consensuelle, un diamètre de papule au PT ≥ 3 mm et/ou un taux d'IgE spécifiques $\geq 0,35$ KU/L sont considérés comme les seuils de positivité les plus communément admis et utilisés en pratique clinique (4).

Le dosage des IgE spécifiques anti PLV, bien qu'il soit moins sensible et plus coûteux que le PT, était le test biologique le plus demandé chez les patients recrutés dans notre étude, seul chez 63,3 % des cas (n = 95) et en association avec le prick test au LV chez 30% des cas (n = 45).

140 (93,3%) patients ont bénéficié d'un dosage d'IgE spécifiques aux LV entier. Le taux médian lors de la première consultation était de 3,2 KU/L (IQR : 0,77 - 14,17), avec un taux minimal de 0,1 KU/L et maximal de 100 KU/L (seuil maximal 100 KU/L). Le taux initial observé dans notre étude est comparable à celui rapporté par Qi en Chine (3,1 KU/L ; IQR : 1,3–17,8) (231). En revanche, il demeure différent de celui décrit par Kim en Corée (6,4 KU/L ; IQR : 0,1–101) (220) ainsi qu'à celui rapporté par Skripak et al, aux États-Unis (7,2 KU/L ; IQR : 1,8–31,9) (173). Cette variabilité pourrait être liée aux différences de population étudiée (âge, critères d'inclusion, méthodologie) ainsi qu'au moment du dosage par rapport à la première réaction allergique.

31,4 % des patients présentaient un taux d'IgE anti-PLV compris entre 0,71 et 3,5 KU/L, tandis que 25,7% des patients avaient un taux compris entre 3,6 et 17,5 KU/L. En revanche, une proportion plus restreinte de patients, soit 7 (5%), présentait un taux inférieur à 0,35 KU/L et 5 patients (3,6 %) avaient un taux ≥ 100 KU/L. Les fréquences observées dans notre cohorte sont globalement similaires à celles décrites par Santos et Dias en 2010 (217,228).

Dans notre étude, malgré son intérêt dans la stratification du risque ou de suivi évolutif de l'APLV IgE médiée, le diagnostic moléculaire par composants allergéniques (CRD) incluant le dosage des IgE anti-caséine, anti alpha-lactalbumine et anti bêta-lactoglobuline, n'a été

demandé que chez 43 patients (28,7%), il ne faisait pas partie du bilan de routine habituellement prescrit chez l'ensemble de nos patients au moment du diagnostic, en particulier en dehors des consultations spécialisées d'allergologie. Par ailleurs, la disponibilité limitée de ces examens ainsi que leur coût élevé constituent des freins majeurs à leur prescription en pratique courante.

En effet, les données publiées dans les grandes séries pédiatriques confirment que, malgré un intérêt théorique pour affiner le profil de sensibilisation (en particulier vis-à-vis de la caséine Bos d 8), le CRD ne permet pas de se substituer aux tests classiques (119,243). Plusieurs cohortes ont montré que les seuils d'IgE dirigées contre la caséine peuvent avoir une valeur pronostique pour la tolérance aux produits au lait chauffé que diagnostique, mais ces valeurs restent hétérogènes et non standardisées d'une population à l'autre (16,114,244). Le prick test au LV a été réalisé chez 55 patients (36,7%), 23 cas (41,8%) avaient une taille de la papule entre 6 et 10 mm ; 32,7 % des cas avaient une taille de la papule qui dépassaient 10 mm ; Cependant un nombre restreint de patients 4 (7,3%) avaient un PT négatif (< à 3 mm). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Wood et al (245). La taille médiane de la papule du prick-test au lait de vache était de 8 mm (IQR : 5 – 12) avec une taille minimale de 0 mm et une maximale de 25 mm. Ces valeurs sont similaires à celles rapportées par Zeynalli (223), chez qui la taille médiane de la papule était de 7 mm (IQR : 4-14), et par Qi, qui avait observé une taille de 7.5 mm (IQR : 5.2 - 11) (231).

5.8 Reproductibilité des symptômes (TPO et ingestions intentionnelles)

Dans notre étude, 52,7% des patients (n=79) avaient tenté au moins une fois la réintroduction du lait de vache dans l'alimentation suite à laquelle un autre accident allergique est survenu. Un nombre restreint de malades 7 (4,7%) avaient bénéficié d'un test de provocation orale au lait de vache à l'hôpital dans un but diagnostique. Cependant, 42,7 % des cas (n=64) n'avaient pas été en contact avec le lait de vache après le premier accident allergique jusqu'à la première consultation.

De nombreuses publications internationales, incluant des revues systématiques et des méta-analyses, s'accordent à conclure que le test de provocation orale (TPO) demeure l'étalon-or pour le diagnostic des allergies alimentaires médiées par les IgE, en particulier dans l'APLV, mais elle doit être réalisée en milieu hospitalier, avec une mobilisation de ressources humaines et économiques importantes, et surtout, elle comporte un risque pour le patient (4,16,24,114). Une histoire récente d'anaphylaxie et/ou des valeurs de tests allergologiques

dépassant certains seuils constituent des arguments suffisants pour poser le diagnostic sans recourir à un TPO (16) ; la nécessité du TPO, en dehors de ces deux exceptions, est justifiée par le faible pouvoir prédictif positif (VPP) de l'histoire clinique (58). Plusieurs auteurs avaient conclu que dans la pratique clinique, une histoire clinique avec des réactions répétées et typiques (intentionnelles ou non) peut constituer un argument diagnostique fort qui peut substituer au TPO dans le diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées, particulièrement l'APLV (246–248).

Dans une étude publiée par Sopo et al en 2019 incluant 180 enfants suspects d'allergie alimentaire IgE-médiée (APLV et autres), le nombre d'épisodes de réaction indésirable après ingestion de l'aliment suspect était significativement corrélé au risque d'échec du TPO (OR = 1,56 ; IC95 % = 1,16–2,09 ; p = 0,003), un nombre élevé d'accidents (≥ 5) était associé à une valeur prédictive positive (VPP) de 100 %. Plusieurs épisodes de réactions similaires après ingestion de l'aliment renforcent fortement la probabilité d'allergie et peuvent amener les cliniciens à éviter le TPO, surtout dans les cas où les réactions précédentes étaient sévères et ont été multiples et caractéristiques (248).

5.9 Modalités diagnostiques

Nos résultats montrent que, l'association d'une histoire clinique évocatrice, des IgE spécifiques anti PLV positives et de la reproductibilité des symptômes suite à une ingestion ultérieure a permis d'établir le diagnostic dans 36,7% des cas (n=55). Le dosage isolé des IgE spécifiques a contribué au diagnostic pour 28 % (n=42), principalement en raison d'une symptomatologie clinique initiale sévère rendant le recours au test de provocation orale (TPO) non indiqué ou potentiellement à risque. À l'inverse, le TPO seul a été déterminant chez 2 patients (1,3%), en raison de la négativité des IgE spécifiques et le PT. Toutefois, comme le soulignent plusieurs auteurs (4,16,24,114), un patient pouvait avoir un ou plusieurs paramètres positifs avec une histoire clinique convaincante; aucun de ces paramètres, pris isolément, ne permet de prédire de façon certaine la présence d'une APLV IgE-médiée.

5.10 Prise en charge thérapeutique médicale et diététique

5.10.1 Accès aux soins primaires lors de l'accident allergique inaugural

Une disparition spontanée des symptômes a été observée chez 58,7% des patients (n=88), dont 26 % (n=39) n'ont bénéficié d'aucune prise en charge médicale et 32,7 % des patients (n=49) ont été pris en charge lors d'une consultation différée par rapport à l'épisode allergique.

41,4 % des cas avaient recours aux soins primaires spécialisés, dont 24,7 % des cas (n=37) ont bénéficié d'une hospitalisation à l'hôpital de jour ; ce taux peut s'expliquer par la disparition rapide de certaines manifestations cliniques légères, telles que le rhino-conjonctivite allergique ou l'urticaire péribuccale. Toutefois, il est à noter que, dans certains cas, même des symptômes de gravité modérée n'ont pas conduit à une consultation en urgence ; dans d'autres cas, la consultation n'a eu lieu qu'après plusieurs heures, voire quelques jours ; par ailleurs, certains parents n'ont sollicité une prise en charge médicale qu'à l'occasion de la survenue d'un nouvel accident allergique. Cette situation semble probablement liée à la tendance des parents à banaliser ou à sous-estimer la gravité de cet accident.

Nos résultats rejoignent ceux décrits par une cohorte publiée en Chine par Qi et al., portant sur 134 patients, rapporte que 88 patients (65,7 %) n'ont reçu aucun traitement, le recours aux soins primaires a été chez 56 (41,8%), 8 patients (6%) ont reçu de l'adrénaline, 11 patients (8,2 %) ont été traités exclusivement par une corticothérapie systémique, 33 (24,6 %) par antihistaminiques et 5 (3,7 %) par autres médicaments (236).

5.10.2 Prise en charge diététique avant la diversification

La prise en charge diététique initiale de nos patients était basée, dans la majorité des cas, sur la poursuite de l'allaitement maternel 112 (74,7 %) qui était toléré chez la majorité des patients. Il était la seule source de lait dans 45,3 % des cas (n=68), alors que 29,3 % (n=44) en association avec un lait de substitution sans PLV. L'éviction des PLV du régime chez la mère était nécessaire chez 5,3% (n=8) cas, dont les symptômes sont apparus au cours de l'allaitement maternel. Nos résultats étaient similaires à ceux publiés par skripak qui rapportait un taux d'allaitement maternel de 82 % (173), mais dépassent largement ceux rapportés par certains auteurs, qui décrivent un pourcentage plus faible de l'allaitement maternel dans la prise en charge de l'APLV, respectivement de 54,5% et 16,7% (172,221). Conformément aux données de la littérature, l'allaitement maternel constitue l'une des principales stratégies recommandées par les lignes directrices internationales de la prise en charge de l'APLV. L'éviction systématique des protéines de lait de vache dans l'alimentation maternelle n'est indiquée qu'en cas de symptômes observés en lien avec l'allaitement (12,146,148,151).

Selon Munblit et al., plus de 99 % des nourrissons ayant une APLV avérée ne réagissent pas au lait maternel (249). Une revue systématique menée par Gamirova et al. en 2022 a estimé que la probabilité de survenue d'une réaction allergique IgE-médiée chez un nourrisson

allaité, en lien avec la consommation maternelle de lait de vache, est inférieure ou égale à 1 pour 1 000 nourrissons (250).

Le lait de substitution sans PLV a été utilisé chez 82 (54,7%) patients, soit seul, soit en association avec le lait maternel. L'hydrolysate extensif de PLV était le lait de régime le plus utilisé dans la prise en charge, chez 71 cas (86,6%) ; Seuls 6 cas (7,3%) avaient utilisé une préparation à base de soja.

Pour des raisons de disponibilité et de coût, aucun patient n'a reçu de formule à base d'acides aminés dans la prise en charge initiale. Cependant, un patient a été traité secondairement après le développement d'une réaction allergique sévère à un hydrolysate extensif de PLV.

Dans notre cohorte, le recours aux préparations à base d'acides aminés est resté limité, concernait 0,7 %, contrairement aux données de la littérature. En effet, Chong, Petriz et Skripak ont rapporté des fréquences nettement plus élevées, respectivement de 9,6 %, 15 % et 15 % (172,173,221). Ces écarts pourraient refléter des différences dans les habitudes de prescription ou encore les contraintes économiques et de disponibilité des substituts.

Nos résultats rejoignent celles décrites dans les recommandations internationales qui préconisent l'utilisation d'une formule à base de protéines de lait extensivement hydrolysées (lactosérum ou caséine) en première intention si l'allaitement maternel est impossible ou insuffisant. Les formules à base de protéines de soja peuvent être envisagées en troisième intention, chez les nourrissons de plus de 6 mois, en cas de non disponibilité, de contre-indication des autres formules ou pour des considérations économiques (4,12).

Les laits de substitution sans PLV utilisés initialement dans la prise en charge diététique de nos patients étaient bien tolérés dans la majorité des cas 68 (82,9%). Un nombre restreint de malades avaient développé une allergie à l'hydrolysate 8 (9,8 %). Ce taux est nettement supérieur à celui publié par Klemola, Santos et Dias (217,228,251), qui décrivaient respectivement des proportions de 2,2 %, 0,8 % et 5 %, probablement en rapports avec les modalités diagnostiques utilisés, le diagnostic d'une allergie à l'hydrolysate dans notre série a été posé suite à une histoire clinique convaincante associée à un PT qui était positif chez 5 cas, et un TPO positif pour 3 cas. Il convient également de souligner que l'allergie aux formules extensivement hydrolysées à base de protéines de lait de vache est généralement associée aux formes sévères d'APLV médiée par les IgE. Cette observation a été confirmée dans notre cohorte, où une symptomatologie sévère a été identifiée chez 45,3 % des cas.

À noter que parmi les contraintes rencontrées au cours de la prise en charge des patients inclus dans notre étude, un pourcentage non négligeable de patients a dû changer à plusieurs reprises de préparation de substitution sans PLV durant la période du régime. Ces

changements étaient motivés soit par une mauvaise tolérance (refus, dégoût, réactions allergiques), soit par des ruptures de stock sur le marché de ces produits.

Dans notre cohorte, quel que soit l'âge du recrutement des patients, une trousse d'urgence a été délivrée dont le contenu diffère d'un patient à un autre en fonction de la sévérité de l'APLV. Les antihistaminiques étaient prescrits chez tous les patients, les Béta 2 mimétiques chez 28,7% des cas (n=43), les corticoïdes oraux chez 29,3% des cas (n=44). Seuls 11,3% des cas (n=17) avaient bénéficié d'une prescription d'adrénaline auto-injectable. Ce contenu diffère partiellement de celui rapporté dans une étude prospective menée en France par Pouessel et al. en 2006 auprès de 111 enfants allergiques alimentaires (dont 10 allergiques au lait de vache), qui rapportaient qu'un kit complet incluant l'adrénaline auto-injectable, un β 2-mimétique inhalé, un corticoïde et un antihistaminique H1 n'était disponible que chez 60 % des enfants (252).

Le contenu de la trousse d'urgence est individualisé en fonction de l'évaluation allergologique (2,162). Trujillo a observé que l'adrénaline auto-injectable n'a été prescrite que pour 35,5% des patients (222), tandis que dans notre série elle n'a été prescrite que chez 11,3%. Ce taux faible de prescription était en rapport avec la non-disponibilité des stylos d'adrénaline dans notre pays. Leur utilisation a donc été réservée uniquement aux formes extrêmement sévères d'anaphylaxie, car les parents ne parvenant à s'en procurer que depuis l'étranger malgré leur coût élevé. Cette situation en limite fortement l'accessibilité et compromet une prise en charge optimale pour l'ensemble des patients.

5.11 Suivi et évolution

5.11.1 Ingestions accidentelles ou intentionnelles

68,7% (n= 103) des enfants inclus dans l'étude ont été victimes d'au moins une ingestion accidentelle ou intentionnelle des PLV durant le suivi, soit par l'enfant lui-même ou par son entourage, dont 101 (67,3 %) des cas ont rapporté une réaction allergique.

Notre taux était plus proche de celui rapporté par Boyano-Martinez et Santos qui décrivaient respectivement un taux de 65% et 62% (228,253). La majorité des réactions sont survenues à domicile ou chez les grands-parents. Les aliments contenant du lait (biscuits, chocolat, brioche) étaient les principaux aliments responsables des incidents allergiques, suivis des produits dérivés du lait de vache (fromage, yaourt).

Au cours du suivi, les ingestions accidentelles de protéines de lait de vache étaient plus fréquemment observées chez les patients issus du recrutement rétrospectif (76,3 %)

comparativement à ceux inclus prospectivement (60,8 %). La répartition des manifestations allergiques consécutives à ces expositions selon leur sévérité ne montrait toutefois pas de différence notable entre les deux cohortes. Les formes légères demeurant prédominantes [62 % (n= 36) et 59,6 % (n= 25)], malgré cela, la survenue de formes sévères a été observée dans les deux cohortes [20,7 % (n= 12) et 31,1 % (n= 14)]. Cette répartition est globalement comparable à celle rapportée par certaines études publiées (217,228,253), où les réactions légères constituent la majorité.

En termes de prise en charge, la disparition spontanée des symptômes sans recours à un traitement était moins fréquemment observée chez les patients issus du recrutement prospectif (45,5 %) comparativement au groupe rétrospectif (61,4 %). À l'inverse, les parents des patients inclus prospectivement avaient plus souvent recours à une prise en charge médicale adaptée, le recours aux antihistaminiques était plus fréquent chez les patients du groupe prospectif (50% vs 38,6 %), tandis que l'utilisation des corticoïdes systémiques et le recours aux structures d'urgence étaient davantage observés dans le groupe rétrospectif respectivement (15,8% vs 13,6%) et (19,3 % vs 15,9 %).

Aucun malade n'a bénéficié d'une injection d'adrénaline au cours de la prise en charge de l'accident allergique malgré le recours aux urgences. Contrairement aux données publiées dans la littérature, Boyano-Martinez et Dias (217,253), avaient rapporté respectivement un taux d'utilisation d'adrénaline de (8% et 10%). Ce constat soulève des interrogations quant à l'utilisation de l'adrénaline lors d'accidents allergiques sévères et suggère un possible déficit de formation ou de sensibilisation du personnel de santé sur la prise en charge optimale des réactions anaphylactiques.

Les réactions allergiques accidentelles constituent un problème majeur chez l'enfant présentant une APLV IgE-médiée, en raison de la présence quasi constante de cet aliment dans l'environnement domestique, contrairement à d'autres allergènes tels que l'arachide ou le poisson (258).

Les différences observées entre les 2 groupes pourraient être expliquées par la qualité et l'intensité de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) réalisée au cours du suivi.

Dans la cohorte prospective, l'ETP a été structurée et systématiquement proposée à chaque patient. Cette approche pourrait avoir contribué à une meilleure compréhension des mesures d'éviction, à une réduction des ingestions accidentelles et un recours plus approprié à une prise en charge médicale. À l'inverse, dans la cohorte rétrospective, l'ETP était moins standardisé et moins systématiquement appliqué, ce qui peut expliquer des résultats moins favorables et une variabilité plus importante dans la gestion des accidents allergiques.

5.11.2 État nutritionnel au cours du suivi

Au cours du suivi des patients soumis à un régime d'éviction des protéines de lait de vache, l'évaluation de l'état nutritionnel a montré un développement pondéral globalement satisfaisant dans la majorité des cas, aux différents temps d'évaluation du régime sans PLV. Un état nutritionnel normal a été observé chez la majorité des patients au moment du diagnostic, à 6 mois et à 12 mois du régime, avec des proportions respectives de 86,8 %, 90,8 % et 89,2 %, reflétant une évolution pondérale globalement favorable sous un régime correctement conduit.

Toutefois, la dénutrition n'a été observée que chez une faible proportion de patients au cours du suivi et se présentait essentiellement sous des formes légères à modérées, aussi bien au moment du diagnostic qu'à 6 et 12 mois du régime d'éviction, avec des proportions respectives de 5,1 % (n=5), 2,5 % (n=3), 1,8 % (n=2).

Bien que la plupart des publications internationales récentes reconnaissent un risque accru de retard staturo-pondéral, notamment en cas de régime d'éviction prolongé, d'allergies associées ou de substitutions nutritionnelles inadaptées, et recommandent une surveillance nutritionnelle étroite pour prévenir les carences et assurer un bon développement (146). Il existe peu de données sur l'état nutritionnel des patients avec APLV IgE-médiée ni de description de sa sévérité (DS ou Z score).

Un essai prospectif randomisé mené par Agostoni et al., incluant 160 nourrissons atteints d'APLV IgE-médiée, dont 78,6% avaient une dermatite atopique, répartis selon le type d'alimentation utilisée (soja, hydrolysate de caséine, hydrolysate de riz ou allaitement prolongé) et suivi au cours de la première année de vie. Cette étude a mis en évidence que cette allergie est fréquemment associée, dès le diagnostic, à des z-scores faibles pour le poids et la taille, témoignant d'un retard de croissance initial avant toute prise en charge nutritionnelle. L'évolution a montré que les enfants recevant des formules hydrolysées (caséine ou riz) présentaient une amélioration plus significative du z-score poids-pour l'âge entre 6 et 12 mois. La dermatite atopique était parmi les causes du retard pondéral dans cette cohorte (254).

Seppo et al, ont montré dans leur essai randomisé sur 170 cas d'APLV (IgE et non IgE) que la croissance et l'état nutritionnel des patients étaient satisfaisants, sans différences cliniquement significatives entre les différents régimes utilisés (255).

La croissance pondérale des enfants de notre cohorte a été globalement préservée. Cette constatation pourrait s'expliquer par le fait que les manifestations cliniques sont de type

immédiat avec un diagnostic précoce dans la majorité des cas (68%), d'autant plus que, la dermatite atopique n'a été trouvée dans les antécédents personnels de nos patients que chez 6 % des cas. Par ailleurs, la large utilisation de l'allaitement maternel (74,6%) seul ou associé à des laits de substitution nutritionnellement équilibrés et l'introduction des aliments solides à un âge approprié chez 90% des cas, ont probablement contribué à soutenir une croissance dans la limite des normes de références chez la majorité des enfants. En plus, la mauvaise tolérance de certaines formules de substitution (17,1 %) a été efficacement corrigée grâce à la prolongation de l'allaitement maternel et/ou remplacement par un autre lait de régime plus adapté aux besoins de l'enfant.

Nos résultats concernant la prévalence de la dénutrition et l'évolution des Z-scores ne reflètent pas nécessairement l'ensemble de la population étudiée. Il faut rappeler qu'il existe une distribution inhomogène des patients dans les groupes du régime. Le nombre le plus important des patients se situe dans les 12 premiers mois du régime en raison de l'histoire naturelle de l'APLV et de l'existence de paramètres manquants qui pourraient être en rapport avec la qualité du suivi avant le recrutement.

En conséquence. Il demeure essentiel de mener des études prospectives sur des populations plus larges, incluant des groupes de cas témoins. Ces recherches devront non seulement évaluer la croissance des enfants allergiques sous régime d'éviction, mais également prendre en considération d'autres facteurs pouvant influencer la croissance indépendamment de l'APLV et son régime (état nutritionnel initial, habitudes alimentaires, comorbidités, contexte socio-économique).

5.11.3 Evolution des paramètres biologiques

- **Cinétique des IgE spécifiques anti-PLV et du PTLV au cours de la maladie**

Au total, 415 dosages d'IgE spécifiques au lait de vache (IgEs-LV) et 337 PTLV ont été enregistrés. Le taux médian du pic d'IgEs-LV au cours du suivi était de 11,4 KU/L (IQR : 2,4 – 48,43 ; n= 150), et la taille médiane maximale du PTLV était de 10 mm (IQR : 7 – 15 ; n= 113). Le taux maximal d'IgEs-LV observé au cours du suivi était lui-même le taux du moment de diagnostic chez 57 patients (1/3 des cas).

L'analyse de la cinétique a été faite pour les patients qui avaient un taux initial d'IgEs (n =140) ; 38,6 % des cas (n=54) présentaient une positivité transitoire des IgEs-LV, caractérisée par des taux initialement élevés au moment du diagnostic suivis d'une décroissance progressive au cours du suivi. À l'inverse, 32,1% des cas (n=45) avaient une

élévation transitoire des IgEs suivie d'une diminution. Alors que 15 % des cas (n=21) présentaient une positivité persistante, définie par une stabilisation ou une augmentation des taux d'IgE au fil du temps.

L'analyse de la cinétique du PTLV a été réalisée pour les patients qui avaient un PTLV initial (n=55); une évolution décroissante a été observée dans 50,9 % des cas (n=28) alors que 18,2 % des cas (n=10) avaient une positivité persistante.

La surveillance régulière du PTLV et le taux d'IgEs-LV constitue une partie intégrante de la prise en charge des APLV IgE-médiée. La cinétique de ces marqueurs permet de déterminer le moment idéal pour proposer un test de provocation orale (TPO), étape incontournable pour confirmer la tolérance, tout en limitant les risques liés à une exposition précoce chez les enfants encore fortement sensibilisés. À l'inverse, l'absence de suivi biologique expose à maintenir des régimes d'éviction prolongés, parfois inutiles. Ainsi, la littérature souligne l'intérêt du suivi dynamique de la cinétique des IgE spécifiques et du PT, non seulement pour ajuster la prise en charge, mais aussi pour prédire la tolérance ou la persistance de l'allergie, constituant ainsi un véritable outil pronostique (173,245,256,257).

Peters et al (258), avaient publié en 2013 une revue qui avait pour objectif d'analyser la littérature publiée concernant la valeur prédictive du PT et des IgEs dans l'acquisition de la tolérance chez des enfants ayant une allergie alimentaire notamment l'APLV IgE-médiée. Toutefois, les résultats restent hétérogènes. Des études prospectives, multicentriques, sur des cohortes plus larges, utilisant le test de provocation orale (TPO) comme référence diagnostique, sont nécessaires.

- **Les carences nutritionnelles**

Dans notre cohorte, 46,7 % des cas (n=70) présentaient au moins une carence nutritionnelle (fer, calcium, vitamine D ou anémie carentielle) au moment du diagnostic et/ou au cours du suivi ; parmi eux, 24,7 % des cas (n=37) avaient une carence isolée, tandis que des carences multiples étaient observées chez 8,7 % des cas (n=13).

La carence en fer constituait le déficit le plus fréquemment retrouvé 36 % (n=54) avec un taux considérable d'anémie par carence martiale 15,3% (n=23), supérieur à celui rapporté dans la littérature. Nowak et al avaient objectivé que les enfants atteints d'APLV présentent une prévalence plus élevée d'anémie ferriprive (8 %) que ceux avec d'autres allergies alimentaires (1%) ou sans allergie alimentaire (5%) (259).

Une prévalence non négligeable du déficit en fer était déjà observée au moment du diagnostic, concernant 8,0 % des patients (10/125), traduisant probablement l'impact combiné de l'âge précoce, des besoins accrus liés à la croissance et d'apports alimentaires insuffisants.

Bien que les effectifs évalués varient à chaque période du régime sans PLV, l'analyse descriptive met en évidence une prévalence plus élevée de la carence en fer au cours de la première année du régime sans PLV, atteignant 22,6 % (31/137), reflétant la suppression des laits infantiles standards enrichis, les troubles du comportement alimentaire chez les nourrissons allaités au sein ainsi que la diversification alimentaire parfois limitée ou déséquilibrée.

Entre 13 et 24 mois de régime, le déficit en fer restait élevé (23,2 % des enfants, 20/86), suggérant une persistance du risque malgré l'introduction progressive des aliments solides et une observance variable des recommandations diététiques. En revanche, au-delà de 24 mois de régime, la prévalence du déficit en fer diminuait à 19,7 % (13/66), suggérant une meilleure adaptation nutritionnelle, reposant sur une diversification alimentaire plus variée, associée à une surveillance nutritionnelle stricte et à des suppléments ciblés, rendus nécessaires par le caractère persistant de l'allergie dans notre population. Ces observations, bien que descriptives et non comparatives sur le plan statistique, sont cohérentes avec les données de la littérature, qui rapportent un risque accru de carence martiale chez les enfants atteints d'APLV, particulièrement au cours des deux premières années de vie et durant les premières phases du régime d'éviction (255,259). L'ensemble de ces données souligne l'importance d'une surveillance biologique régulière du statut martial, en particulier durant les 24 premiers mois du régime sans PLV, et justifie un renforcement de l'éducation thérapeutique et prise en charge nutritionnelle précoce (260), individualisée et multidisciplinaire afin de prévenir les conséquences à long terme du déficit en fer sur la croissance et le développement neurocognitif.

La carence en vitamine D (déficit ou insuffisance) représentait la deuxième anomalie nutritionnelle la plus fréquemment rencontrée dans notre étude, 24% des cas (n=36). Ces résultats contrastent partiellement avec ceux rapportés par Nowak et al (259), qui avait montré que l'insuffisance en vitamine D était fréquente (environ un tiers des patients atopiques), bien qu'ils n'aient pas trouvé de différence significative des taux de carence entre les patients avec allergie aux protéines du lait de vache, ceux présentant d'autres allergies alimentaires et la population sans allergie.

Au moment du diagnostic, elle était présente chez 2,2 % des patients (n = 2/94). Au cours de la première année du régime sans PLV, la prévalence augmentait pour atteindre 12,4 % (17/137), probablement en lien avec la suppression des laits infantiles standards enrichis en vitamine D. Entre 13 et 24 mois de régime, la fréquence des déficits restait élevée, à 19,8 % (17/86), suggérant une persistance du risque malgré la supplémentation vitaminique parfois incomplète. Au-delà de 24 mois de régime, la prévalence demeure relativement stable, à 18,2 % (12/66).

Les recommandations actuelles indiquent que l'éviction des PLV n'a pas d'impact délétère sur les taux de vitamine D, grâce à l'utilisation de substituts enrichis et/ou à la supplémentation vitaminique, en particulier chez les nourrissons (12,146). Les résultats de notre cohorte pourraient toutefois être influencés par des facteurs extrinsèques tels que, le niveau d'exposition solaire ou encore l'observance de la supplémentation vitaminique, ce qui pourrait avoir contribué à la fréquence élevée des déficits observés. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi nutritionnel régulier de l'enfant allergique ainsi qu'une supplémentation vitaminique adéquate (12,146).

5.11.4 Test de provocation orale ou de réintroduction du lait de vache

Dans notre cohorte, au cours du suivi de nos patients atteints d'allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée, un total de 175 TPO au lait de vache ont été réalisés. Au cours du suivi, 113 (75,3%) patients avaient bénéficié d'un seul TPO, tandis que 31 patients (20,7%) avaient nécessité deux TPO en raison de l'échec du premier. En revanche, 6 patients (4%) n'avaient pas été soumis à un test de provocation orale en raison d'un bilan allergologique fortement positif associé à des épisodes allergiques sévères documentés suite à l'ingestion accidentelle de lait de vache.

Afin de refléter au mieux l'évolution de la maladie, nous avons pris en compte uniquement le dernier test de provocation orale (TPO) réalisé pour chaque patient à la fin de la période d'évaluation (n=144).

Le test de provocation au lait de vache a été demandé chez 43,3 % des cas (n=65) suite à une cinétique satisfaisante des taux d'IgEs et/ou du PTLV, systématiquement pour 30,7 % des cas (n=46) devant un âge \geq à 36 mois, une ingestion accidentelle sans incidents était parmi les causes de la réalisation d'un TPO dans 18 % des cas (n=27) et ceci quel que soit les résultats du bilan. L'âge médian de la réalisation du dernier TPO était de $33,4 \pm 16,5$ mois, avec des âges extrêmes allant de 9 à 78 mois. Ce qui apparaît plus tardif que dans d'autres

séries publiées (17,218). En effet, Payot et al. rapportent un âge moyen de 17 mois, traduisant une approche plus précoce dans l'évaluation de la tolérance.

La majorité des patients avaient bénéficié d'un TPO à l'hôpital sous surveillance médicale stricte 121 (84%), cependant 16% des cas (n=23) avaient réalisé la réintroduction à domicile. Selon les recommandations internationales, le test de provocation orale (TPO) doit être réalisé en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte, en raison du risque de réactions sévères pouvant engager le pronostic vital (16). Toutefois, plusieurs études publiées ont rapporté la réalisation d'un nombre non négligeable de TPO à domicile; dans certains centres, la réalisation du test de provocation orale (TPO) à domicile est envisagée afin d'alléger la charge des structures de soins chez des patients soigneusement sélectionnés et dont les familles sont préalablement formées à la reconnaissance et à la prise en charge des réactions allergiques (173,221).

Dans notre contexte, la réintroduction à domicile a été indiquée chez les patients qui avaient ingéré accidentellement ou intentionnellement des quantités importantes de lait de vache sans incidents.

Le taux global de succès du test était de 65,3 % (n =94). Ce taux était proche de celui de Skripak (173), qui était de 57 %, et plus bas que celui rapporté par Payot (218), qui avait objectivé un taux de 75,8 % des cas (n = 135). La différence du taux de réussite du test de provocation orale observée entre notre étude et certaines données de la littérature peut s'expliquer en grande partie par les caractéristiques de la population incluse, en particulier l'âge des patients au moment de la réalisation du TPO.

Les jours suivant le TPO, aucun incident n'a été rapporté dans la majorité des cas (74/94). Néanmoins, 9/94 (9,6%) patients avaient présenté des réactions allergiques légères et transitoires (Rhinite, éruption cutanée péribuccale) spontanément résolutive, ceci a été observé dans une étude publiée par Sopo qui avait retrouvé des réactions allergiques légères à l'aliment incriminé après le TPO chez 2% des cas (261) .

▪ **Valeurs seuils optimales internes des paramètres allergologiques (post-régime) pour prédire le développement de la tolérance (TPO négatif) dans notre cohorte**

Parmi 144 tests de provocation réalisés au cours du suivi, 141 patients avaient un taux d'IgEs anti PLV et 134 patients avaient un PTLV au moment du TPO final. Les taux d'IgE spécifiques au lait de vache (IgEs-LV) variaient de 0,03 -100 kU/L et la taille de la papule du PTLV variait de 0 à 28 mm.

Dans notre cohorte, une analyse ROC (Receiver Operating Characteristic) a permis d'évaluer la performance des différents paramètres biologiques au moment du TPO (IgE spécifiques, PTLV, etc.) propres à notre cohorte et confirment l'intérêt de certains seuils pour prédire l'acquisition de tolérance pour nos patients.

L'aire sous la courbe (AUC) qui caractérise la performance globale du test était de 0,887 pour l'IgEs-LV, et de 0,879 pour le PTLV avec (erreur standard \approx 0,3), comparée au TPO comme référence, traduisant une très bonne performance diagnostique pour prédire un TPO négatif. La puissance diagnostique du PTLV n'était pas significativement différente de celle du IgEs-LV ($P < 0,001$ pour les deux tests). Un seuil optimal d'IgE spécifiques au lait de 1,25 KU/L a été déterminé dans notre cohorte pour prédire un TPO négatif (correspondant aux enfants ayant acquis la tolérance), à ce seuil la sensibilité était de 95,7 % et une spécificité de 71,3% avec une VPP de 86 % et VPN de 90%. De même, un diamètre de papule au prick-test inférieur à 4 mm permettait également de prédire un TPO négatif, avec une sensibilité de 93,5 %, une spécificité de 70,1 % et une VPN de 84 % (Figure 79, Tableau 31).

Ces résultats concordent avec les données publiés par Payot et al qui ont objectivé une probabilité de ne pas réagir à la provocation au lait de vache dans 80 % lorsque le taux d'IgE spécifiques au lait de vache était de 0,85 KU/L et le PTLV négatif (< 3 mm) (218).

Les données de la littérature indiquent qu'un seuil bas d'IgE spécifiques (0,35–2 kU/L) et un prick-test faiblement positif (< 3 –5 mm), présentent une excellente valeur prédictive négative (174,218,245,262). Par ailleurs, plusieurs travaux publiés ont tenté de définir des valeurs seuils spécifiques à l'aide des courbes ROC, afin de prédire l'acquisition de tolérance (Réussite des tests de provocation orale). La variabilité des seuils rapportés dans la littérature témoigne d'une hétérogénéité méthodologique importante qui pourrait s'expliquer par des différences dans les populations étudiées (âge, sévérité initiale, moments de réalisation des tests allergologiques, critères d'inclusion, techniques de laboratoire).

Nos seuils doivent être interprétés comme valeurs discriminantes propres à notre cohorte et ne peut être extrapolé comme seuil définitif universel validé cliniquement mais plutôt à observer des tendances et générer des hypothèses à partir de nos résultats.

5.12 Acquisition de tolérance aux PLV

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-médiée est fréquente chez l'enfant, mais les études portant sur l'acquisition de la tolérance restent relativement limitées (173,228,263).

Dans notre population, sur une période de 6 ans, 62,7% (n=94) des enfants étudiés ont acquis une tolérance aux protéines de lait de vache à l'âge moyen de 25,8 +/- 12,5 mois, avec des âges extrêmes de 9 à 66 mois.

Le délai moyen entre le diagnostic et la résolution de l'APLV (TPO négatif) dans notre étude était de 20,73 ± 12,3 mois avec des extrêmes de 5 à 60 mois, plus court que celui rapporté par Petriz (41,2 mois) (172), mais plus long que celui observé par Payot (14 mois) (218).

Bien que les recommandations actuelles s'accordent sur au moins 12 mois d'éviction, la durée du régime sans PLV n'est pas fixe mais individualisée en fonction d'une réévaluation clinique et allergologique proposée tous les 6 mois (4,12,14,146).

Dans notre population, l'acquisition de la tolérance était plus rapide chez les enfants les plus jeunes (< à 24 mois) : 45,7% des patients (n=43). Nos résultats étaient proches de ceux rapportés par Yavuz 43,9% (264) et Payot 51% (218) et inférieurs à ceux rapportés par Schoemaker (5) et Petriz (172) qui avaient objectivé respectivement un taux d'acquisition de tolérance avant 24 mois de 57% et 54,5 %. Tandis que 40,4 % (n=38) l'ont développée entre 24 et 36 mois. En revanche, au-delà de 36 mois, la proportion d'enfants tolérants était nettement plus faible, seuls 13,8% (n=13) ayant acquis la tolérance après cet âge.

La courbe de Kaplan-Meier représentant la résolution spontanée de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) chez les patients IgE-médiés (définie par la réussite d'un test de provocation orale en milieu hospitalier ou à domicile) au cours du temps, avec un intervalle de confiance à 95 % (Tableau 33, figure 83). L'âge médian de résolution de l'APLV a été estimé à 36 mois à partir de cette courbe. La résolution spontanée de l'allergie a été observée chez 8% des cas à 12 mois, 36 % à 24 mois, 54 % à 36 mois, 58,7 % à 48 mois, et 62,7 % à 66 mois après la naissance, sans différence statistiquement significative entre les 2 sexes (p = 0,327).

Cette analyse met en évidence que la majorité des enfants restent allergiques pendant les premières années de vie, avec une augmentation progressive de la tolérance au fil du temps. La courbe de résolution de l'APLV illustre également une diminution plus rapide du nombre de patients allergiques au cours des âges intermédiaires (12 à 36 mois) (tableau 33).

Le pronostic de l'APLV est globalement favorable, la majorité des enfants acquièrent une tolérance au cours de l'enfance. La durée nécessaire à l'acquisition de la tolérance naturelle varie toutefois considérablement selon les cohortes.

Dans notre étude, le développement de la tolérance au lait de vache apparaît plus rapide que celui rapporté dans les études antérieures. Skripak et al. (173) avaient rapporté un taux de guérison de 5 % à 4 ans, 21% à 8 ans et 37% avant 12 ans. Dans une étude de cohorte menée en Corée du Sud, Suh et al, ont rapporté que 9,6 % des enfants acquéraient une tolérance au lait de vache à 24 mois, proportion qui augmentait progressivement pour atteindre 27,7 % à 36 mois, 37,7 % à 48 mois et 43,3 % à 60 mois (256).

Nos résultats étaient comparables à ceux publiés par Vanto et al (174), qui avaient rapporté des taux de guérison de 31 % à 24 mois, 53 % à 36 mois et 63 % à 48 mois. Cependant, l'acquisition de tolérance était légèrement plus lente à celle publiée par Poyraz qui avait observé des taux de guérison de 41 % à 24 mois, 64% à 36 mois et 75% après 36 mois (240). Cette variabilité dans le rythme d'acquisition de tolérance pourrait refléter l'hétérogénéité des protocoles d'étude, des méthodes d'évaluation et des caractéristiques démographiques des populations, ou encore une évolution naturelle de l'APLV IgE-médiée au fil du temps. En plus, dans notre étude, comme dans d'autres travaux, l'âge d'acquisition de la tolérance ne peut être déterminé avec une précision absolue. Celui-ci correspond plutôt au moment de sa constatation lors du suivi ou d'un TPO, parfois plusieurs mois après l'acquisition réelle. Cette limite méthodologique pourrait expliquer certaines variations observées entre les différentes séries (Tableau 49).

Tableau 49. Comparaison des taux de résolution de l'APLV IgE-médiée avec les données de la littérature.

Auteur/ Année de publication	Patients (N)	Type d'étude	Âge d'acquisition de la tolérance
Skripak et al (USA 2007)(173)	807	Rétrospective	5 % à 4 ans 21 % avant 8 ans 37 % avant 12 ans 55 % avant 16 ans
Wood et al., (USA 2013) (245)	293	Prospective	53% (154/293) avant 6 ans
Yavuz et al., (Turquie 2013)(264)	148	Rétrospective	43,9 % avant 2 ans 31,8 % entre 2 et 4 ans 12,1 % entre 4 et 6 ans 12,1 % après 6 ans
Schoemaker et al. 2015 EuroPrevall (5)	55	Prospective	57% à 2 ans
Natalia et al (Argentine 2017) (172)	66	Rétrospective	54,5 % (36/66) à 2 ans
Koike et al (Japon 2018) (219)	92	Rétrospective	32,6 % (30/92) à 3 ans 64,1 % (59/92) à 5 ans 84,8 % (70/92) à 6 ans
Cronin et al (Espagne 2023)(176)	200	Rétrospective	26 % à 2 ans 44 % à 3 ans 50% à 4 ans 57 % à 5 ans
Trujillo et al (Spain 2024)(222)	200/371	Rétrospective Comparative	61% (122/200) avant 3 ans
Notre étude (Algérie 2025)	150	Rétrospective et prospective Observationnelle	8 % à 12 mois 36 % à 24 mois 54 % à 36 mois 58,7 % à 48 mois 62,7 % à 66 mois

Parmi les patients ayant acquis une tolérance clinique aux PLV, la majorité 70/94 (74,5 %) des enfants restaient néanmoins sensibilisées (Dosage d'IgE anti-PLV et/ou PTLV). Nos résultats étaient comparables à ceux publiés par Hill en 1993 (257), qui avaient observé une dissociation entre la tolérance clinique et la persistance d'une sensibilisation sérologique

chez presque tous les enfants tolérants. Ainsi que Sicherer (265), avait observé un taux de 75 %, contrairement à Saarinen qui avait trouvé un taux de 38 % (17).

La sensibilisation résiduelle dans l'APLV IgE-médiée est un phénomène courant qui correspond à une dissociation entre la tolérance clinique et la persistance de tests biologiques positifs (IgE spécifiques détectables et/ou prick-tests cutanés positifs) (4).

La persistance d'une sensibilisation immunologique aux protéines du lait de vache malgré une tolérance clinique pourrait s'interpréter comme « une cicatrice immunologique », un concept discuté dans la littérature traduisant la persistance de marques cellulaires et épigénétiques ou de mémoire immunitaire pathologique résultant d'une exposition antigénique antérieure qui maintiennent des traces de mémoire immunitaire malgré l'absence de manifestations cliniques (266,267).

5.13 Comorbidités allergiques concomitantes ou apparues au cours du suivi

Selon la littérature (173,226,228), l'APLV IgE-médiée est rapportée comme un facteur prédisposant à l'apparition d'autres manifestations allergiques qui se développent de manière successive et naturelle chez la même personne, surtout durant l'enfance, s'inscrivant dans le cadre de la marche atopique (34).

Dans notre étude, une maladie allergique associée a été identifiée chez 44 % des cas (n=66) lors de leur dernière consultation de suivi. Ce taux est inférieur à celui rapporté par Petriz, qui avait observé un taux de 59,7 % (172).

L'asthme était la maladie allergique concomitante la plus fréquente avec un taux de 24% (n=36) et un âge moyen de survenue de 20,6 mois (3 à 48 mois), alors que la rhino-conjonctivite n'est trouvée que chez 9,3 % (n= 14) avec un âge moyen de survenue de 33,7 mois (12 à 48 mois). Ces taux sont proches à ceux publiés par Zeynalli et al. qui rapportaient un taux d'asthme de 20 % et une rhino-conjonctivite de 10,7 % (223), et inférieurs à ceux rapportés par Saarinen et Skripak (17,173), qui avaient observé respectivement un asthme chez 31 % et 49 % des patients et une rhino- conjonctivite chez 66 % et 40 % des patients. Cette différence pourrait s'expliquer par la durée de suivi relativement plus courte dans notre cohorte (17,45 +/-14,23) par rapport à celle de Saarinen, qui était de 103 mois, et celle de Skripak qui était de (4 à 285 mois), d'autant plus que l'asthme et la rhinite allergique apparaissent souvent plus tard dans la marche atopique, après l'âge de 3–4 ans (175).

La sensibilisation aux pneumallergènes n'a été recherchée que chez les patients présentant un asthme et/ou une rhinite (28,7 %, n= 43) patients.

37,2 % des cas (n=16) n'avaient pas de sensibilisation alors qu'une sensibilisation aux acariens, aux poils de chat et aux pollens (olivier, cyprès, 5PG) a été trouvée chez respectivement 20,9 %, 16,27 % et 13,95 % des patients.

La sensibilisation aux pneumallergènes a été appréciée dans beaucoup d'études publiées sur les APLV IgE-médiées (217,223,228,240), elle représente un marqueur de la marche atopique, un facteur de risque de persistance de l'APLV, et un prédicteur de comorbidités respiratoires (asthme, rhinite).

20 % de nos patients (n=30) présentaient au moins une autre allergie alimentaire que l'APLV, confirmée par une histoire clinique évocatrice après consommation de l'aliment et un PTLV ou IgE anti-aliment positif. L'allergie alimentaire la plus fréquente était l'allergie à l'œuf 7,3% (n=11) et l'allergie à l'arachide 4% (n=6). Le taux d'allergie alimentaire dans notre cohorte était bas par rapport à ceux publiés dans la littérature. Santos, dans une étude rétrospective publiée en 2010 portant sur 139 cas d'APLV dont 66 étaient IgE-médiée, rapportait un taux d'allergies alimentaires confirmées de 32 %. L'allergie alimentaire autre que APLV était plus fréquente chez Zeynalli et al qui dans une étude rétrospective sur 75 cas d'APLV IgE-médiée avaient objectivé un taux de 61,3 %.

Dans notre cohorte, l'œuf représente l'allergène alimentaire le plus fréquemment associé à l'APLV, suivi par l'arachide. Cette distribution concorde avec les données de la littérature, où l'œuf est rapporté comme l'allergène alimentaire le plus courant chez l'enfant allergique au lait, suivi des fruits à coque et de l'arachide (17,172,222).

Parmi 47 (31,3%) patients ayant consommé le lait de chèvre, une allergie a été décrite chez 11 cas (23,4 %), avec une prévalence globale de l'allergie croisée au lait de chèvre de 7,3 %. Ce taux est nettement inférieur à celui rapporté dans la littérature qui indique en effet que près de 90 % des enfants allergiques au lait de vache présentent également une réactivité croisée avec le lait de chèvre et de brebis (96,268,269).

Plusieurs études ont montré que la majorité des patients allergiques aux protéines de lait de vache présentent une forte réactivité croisée avec le lait de Chèvre. Cette réactivité s'explique notamment par la forte homologie de séquence (87 à 98 %) entre les caséines de ces espèces avec une sensibilisation IgE aux caséines atteignant 93 à 98 %. Cela signifie que le lait de chèvre n'est pas une alternative sûre au lait de vache chez les enfants allergiques (146).

Le taux relativement faible d'allergie croisée au lait de chèvre observé dans notre étude, comparativement aux données de la littérature, pourrait s'expliquer par une exposition

limitée à ce lait dans notre population, 47 cas (31,3 %). En effet, la consommation de lait de chèvre n'est pas courante dans toutes les familles et son introduction alimentaire demeure nettement moins fréquente que celle du lait de vache. Cette faible consommation réduit la probabilité de mettre en évidence des réactions cliniques, ce qui peut conduire à une sous-estimation du phénomène dans notre cohorte.

Le soja est souvent proposé comme alternative nutritionnelle dans l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Toutefois, plusieurs études ont montré l'existence d'une co-allergie entre le lait de vache et le soja.

Parmi 55 cas (36,7%) patients ayant consommé le lait de soja, une allergie a été décrite chez 3 cas (5,4%), avec une prévalence globale de l'allergie au soja de 2 %, ce qui fait que nos patients toléraient le lait de soja contrairement à ce qui est rapporté dans d'autres études où les taux de réactivité croisée sont plus élevés. Dans une cohorte de 93 enfants présentant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) médiée par les IgE, Zeiger et al. ont rapporté une prévalence de l'allergie au soja de 14 % (270).

Ces taux faibles pourraient être expliqués par la faible exposition à cet aliment ainsi qu'il a été décrit que les enfants présentant une APLV IgE-médiée sont plus susceptibles de tolérer la formule au soja que ceux ayant une forme non IgE-médiée (93). En plus, le lait de soja semble être mieux toléré chez les enfants de plus de 6 mois (251), pour cela ces laits peuvent être recommandés chez les nourrissons de plus de 06 mois après avoir vérifié leur tolérance par un test de provocation orale (12).

Dans notre cohorte, l'eczéma atopique était trouvé chez 9,3 % des cas (n=14) avec un âge moyen de survenu de 6,8 mois (1 à 24 mois); l'eczéma atopique est la pathologie allergique la plus fréquemment rencontrée en association avec l'APLV, notamment l'IgE-médiée, ce qui a été rapporté dans beaucoup d'études publiées. 40 à 50 % des enfants de moins d'un an allergiques au lait de vache souffrent de dermatite atopique (271). Nos résultats sont nettement inférieurs à ceux publiés dans la littérature, Saarinen, Skripak et Qi rapportaient respectivement des taux de 81 %, 71 % et 72,2 %. Alors que Payot avait retrouvé un taux de 33,1 %, par contre nos résultats se rapprochent de ceux publiés par Zeynalli, qui étaient de 14,6 % (223).

On note une variabilité importante dans les taux de prévalence rapportés selon les études publiées. Le taux relativement faible d'eczéma atopique observé dans notre cohorte pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, d'une part, il est possible qu'une partie des cas légers n'ait pas été rapportée correctement (biais de mémoire), entraînant une sous-estimation, d'autre

part, notre étude a été menée en Algérie, où les caractéristiques environnementales, climatiques et alimentaires diffèrent de celles des populations européennes et nord-américaines souvent décrites dans les études de référence. Il convient de souligner que la prévalence de la dermatite atopique chez l'enfant en Algérie est estimée entre 5 et 7 % (272), un taux relativement faible comparativement à celui rapporté dans d'autres pays (256).

L'APLV s'est présentée le plus souvent de manière isolée, 56 % (n=84), ou associée à une seule maladie allergique chez 29,3% des patients (n=44), mais une proportion non négligeable de 22 cas (14,7%) présentait un profil atopique plus complexe avec 2 maladies allergiques associées ou plus (Figure.90).

Ces observations illustrent que tous les enfants APLV n'ont pas le même parcours et soulignent la diversité des trajectoires atopiques. Certains restent mono-sensibilisés, d'autres progressent vers un profil poly-allergique plus complexe. Le concept de « marche atopique classique » ne se manifeste que chez une fraction des patients, malgré une prévalence plus élevée du développement d'autres maladies atopiques. Toutefois, une grande variabilité existe quant au moment d'apparition, au chevauchement et à l'évolution de ces manifestations. Ainsi, les maladies allergiques peuvent s'installer de façon parallèle plutôt que séquentielle, illustrant la notion émergente de multimorbidité atopique (34).

Tableau 50. Comorbidités allergiques associées, comparaison avec les données publiées.

Auteur / Année	Patients (N)	Durée de suivi (mois)	Autres maladies allergiques associées
Saarinen et al (Finlande 2005) (17)	86/118	103	Asthme (31%). RCA (66 %). DA (81 %). Œuf (73%).
Skripak et al. (USA 2007)(173)	807	4 à 285	Asthme 49 % RA 40% Eczéma 71%
Santos et al. (Portugal 2010)(228)	66/139	7 ans +/- 3 ans	Asthme 55% RCA 36% AA 32% DA 30%
Poyraz et al. (Turquie 2021)(240)	81	19±10.8	Asthme 10% RA 14% DA 38%
Cronin et al. (Espagne 2023)	200	/	DA 61% Asthme 47.5% RA 19.2% AA 39.5%
Zeynalli et al. (Turquie 2024)(223)	75	/	AB 20% RCA 10,7% AA 61,3% DA 14,6%
Trujillo et al. (Spain 2024) (222)	200/371	/	DA 61% RA 19.5% AA 39.5%
Notre étude (Algérie 2025)	150	17,45+/-14,23	Asthme 24% RCA 9,3% AA 20% DA 9,3%

DA : dermatite atopique, **RCA** : Rhino-conjonctivite allergique, **AA** : allergies alimentaires.

5.14 Les allergies persistantes aux PLV

Durant la période de l'étude, 37,3 % (N = 56) enfants atteints d'une APLV IgE-médiée persistante dont 83,9 % (n=47) avaient un âge \geq 3 ans. Le diagnostic est posé par un bilan allergologique fortement positif chez (6 patients) et par un test de provocation orale au LV pour (50 patients).

Selon les données de la littérature, environ 70 % des enfants atteints d'une APLV médiée par les IgE acquièrent une tolérance avant l'âge de 3 ans. Passé cet âge, les chances de guérison diminuent, et les formes les plus sévères tendent à persister ; les formes persistantes au-delà de 3 ans concernent environ 13 à 20 % des cas (182).

L'âge médian du TPO pour ce groupe était de 42 mois (IQR : 36-54) avec des extrêmes de 12 à 78 mois, le taux médian des IgEs-LV au moment du TPO était de 20,02 (IQR : 5,4 - 53,9) KU/L et la taille médiane du PT était de 10 mm (IQR : 6,75 - 12,75). L'anaphylaxie au cours du test a été trouvée chez 32 % (n= 16) des patients ; La dose moyenne cumulée réactogène du LV était à $125,1 \pm 128,9$ ml avec des extrêmes de 6 gouttes à 338 ml.

Parmi les 56 patients présentant une APLV persistante, 47 étaient âgés de plus de 3 ans. Une immunothérapie orale (ITO) a été initiée chez 13 patients de ce groupe. En outre, deux enfants âgés de moins de 3 ans ont également bénéficié d'une ITO en raison d'une dose cumulée réactogène (DCR) particulièrement élevée au cours du test de provocation orale. Le recours à ce protocole a été limité aux enfants dont les parents avaient donné leur consentement.

Conformément aux recommandations de l'EAACI, l'immunothérapie orale (ITO) peut être envisagée chez les enfants présentant une APLV persistante à partir de 4 à 5 ans, en particulier ceux ayant des taux élevés d'IgE spécifiques et un risque accru de réactions sévères, notamment d'anaphylaxie (13). Selon les données récentes de la littérature, l'ITO s'impose progressivement comme une option thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache, susceptible de modifier l'évolution naturelle et d'augmenter le seuil de tolérance chez un nombre significatif de patients. Les études publiées soulignent une efficacité globale satisfaisante. Cette approche n'est toutefois pas facile à mettre en œuvre et comporte un risque de réactions sévères, ce qui justifie qu'elle soit réservée à des enfants soigneusement sélectionnés et réalisée dans des centres spécialisés (184,273,274).

5.15 Pronostic et facteurs prédictifs de l'évolution de l'APLV IgE-médiée

5.15.1 Analyse de tolérance selon les paramètres biologiques (IgE, PT)

L'Analyse de Kaplan-Meier représentant la relation entre le développement de la tolérance au lait de vache en fonction du taux d'IgE spécifiques au lait de vache et la taille du PTLV. Compte tenu de l'hétérogénéité des valeurs seuils publiées d'IgE et des tests cutanés (PT) rapportés dans la littérature pour prédire l'acquisition ou non de la tolérance, nous avons choisi d'utiliser la médiane de notre cohorte comme seuil de référence pour les comparaisons des IgE et des PTLV.

▪ En fonction du taux initial d'IgE anti-PLV et la taille initiale du PTLV

Le taux médian d'IgEs-LV au moment du diagnostic était de 3,23 KU/L (IQR : 0,77- 14,17 ; n=140), et la taille médiane du PTLV était de 8 mm (IQR : 5 – 12 ; n=55). Des différences significatives dans le taux de résolution ont été observées entre les sujets présentant à l'inclusion des IgE spécifiques au lait $< 3,23$ KUA/L et $\geq 3,23$ KUA/L ($P < 0,001$) (Fig.91) et les patients présentant à l'inclusion un PTLV < 8 mm et ≥ 8 mm ($p = 0,002$) (Fig.92). 78,6 % des patients du groupe avec IgE $< 3,23$ KU/L avaient acquis une tolérance à 36 mois, contre seulement 34,3 % dans le groupe $\geq 3,23$ KUA/L, alors que 73,1 % des patients du groupe avec PT < 8 mm avaient acquis une tolérance à 36 mois, contre seulement 27,6 % dans le groupe ≥ 8 mm.

Le calcul de Kaplan-Meier a montré que, lorsque le taux d'IgE spécifiques aux PLV et le PTLV étaient inférieurs à la médiane ($< 3,23$ KUI/L pour les IgEs et < 8 mm pour le PTLV), le délai médian de tolérance (temps après lequel 50 % des enfants observés deviennent tolérants) était de 24 mois pour l'IgEs et de 25 mois pour le PT (Tableau.38,39). En revanche, lorsque le taux d'IgE spécifiques et le PT étaient supérieurs à la médiane, le délai médian de tolérance n'était pas atteint durant la période de suivi, 47,1 % à 66 mois pour les IgEs et 45% à 60 mois pour le PT.

Chez les enfants ayant acquis précocement une tolérance, les taux d'IgE spécifiques aux PLV étaient plus faibles au moment du diagnostic (valeur initiale). Ces constats concordent avec ceux rapportés par Ahrens dans une étude publiée en 2013 (275), et par Kim en 2020 (263).

Comme cela a été démontré dans plusieurs études antérieures (17,174,257,276), les IgE spécifiques du lait et les résultats des prick-tests (PT) au moment du diagnostic sont les

paramètres de base les plus prédictifs de la résolution de l'allergie, avec une association qui s'est maintenue tout au long du suivi (245).

▪ **En fonction du pic d'IgEs-LV et de la taille du PTLV au cours du suivi**

Le taux médian du pic d'IgEs-LV au cours du suivi était de 11,4 KU/L (IQR : 2,4 – 48,43 ; n= 150), et la taille médiane maximale du PTLV était de 10 mm (IQR : 7 – 15 ; n= 113). L'analyse de Kaplan-Meier (Fig.93) a montré que, pour des pics d'IgEs-LV < 11,4 KUI/L, le délai médian de tolérance était de 24 mois. La résolution spontanée de l'allergie survenait chez 12 %, 53,3 %, 80 % et 84% des patients à 12, 24, 36, 48 mois, respectivement. En revanche, pour des pics \geq 11,4 KU/L, le délai médian n'a pas été atteint au cours du suivi (40% à 66 mois). Les taux de tolérance atteignaient seulement 4 % ,18,7%, 28% et 34,7% respectivement à 12, 24, 36 et 48 mois avec une différence significative ($p < 0,001$) (Fig.93, Tableau.40).

Pour une taille maximale du PTLV < 10 mm, le délai médian de tolérance était de 24 mois. La résolution spontanée de l'allergie survenait chez 10,4%, 54,2%,77,1% ,83,3%, des patients à 12, 24, 36, 48 mois, respectivement. Inversement, une taille maximale du PT \geq 10 mm au cours du suivi était significativement associée à une évolution plus lente vers la tolérance avec un délai médian qui n'a pas été atteint au cours du suivi (34,8 % à 60 mois). Les taux de tolérance atteignaient seulement 1,4 %, 10,1%, 27,5 %, 31,9 % respectivement à 12, 24, 36 et 48 mois avec une différence significative ($p < 0,001$) (fig.94, Tableau.41).

Nos résultats indiquent que la tolérance au lait se développe plus rapidement lorsque le pic d'IgE spécifiques au lait de vache et du PTLV restent bas au cours du suivi ce qui concorde avec les données rapportées par Skripak, Kim et Cronin (173,176,263).

Ces résultats confirment que la cinétique du PTLV et celle des IgEs-LV constituent un marqueur pronostique dans le suivi longitudinal des enfants atteints d'APLV, et que le pic des IgE spécifiques et du PTLV au cours du suivi, quel que soit l'âge, sont considérés comme des indicateurs de sévérité et de l'histoire naturelle globale de l'allergie, reflétant l'évolution dans le temps (173).

Tableau 51. Seuils d'IgEs-LV et du PTLV pour prédire le pronostic de l'APLV IgE-médiée, revue des différentes études.

Auteurs et al	N	Paramètres et valeurs utilisés	IgEs-LV (KU/L)	PTLV (mm)
Vanto 2004 (174)	95	Valeurs initiales (Seuils : Analyse ROC)	< 2 (VPN 82%) ≥ 2 (VPP 71%)	< 5 (VPN 83%) ≥ 5 (VPP 71%)
Martorell 2008 (262)		Valeurs initiales et du suivi (Seuils : Analyse ROC)	< 2 (VPN 80 %) > 2 (VPP 92 %)	/
Santos (228)	2010 66	Pic du suivi (Seuils prédéfinis)	> 17,5	> 10
Ahrens 2012 (275)	52	Valeurs initiales (Médiane : Kaplan Meier)	< 5 ≥ 5	/
Wood 2013 (245)	293	Valeurs initiales (Seuils prédéfinis)	< 2 2-10 ≥ 10	< 5 5 – 10 ≥ 10
Kim 2015 (263)	273	Valeurs initiales (Seuils :Analyse ROC)	5 (< 24 mois) 15(≥24 mois)	/
Chong 2020 (221)	355	Valeurs initiales (Seuils : Analyse ROC)	≥ 13 (VPP 100%)	≥ 7 (VPP 94,1%)
Ertuğrul 2021(277)	246	Valeurs initiales (Seuils :Analyse ROC)	≥7,39 (VPP 84,7%)	/
Gunayden 2022 (278)	153	Valeurs initiales (Seuils: Analyse ROC)	>2,1	>5
Notre étude 2025	150	Valeurs initiales Pic du suivi (Médiane : Kaplan Meier)	3,23 11,4	8 10 /

5.15.2 Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée

Pour analyser les facteurs associés à la persistance de l'APLV IgE-médiée, nous avons comparé les caractéristiques cliniques, biologiques, nutritionnelles et immunologiques des enfants tolérants et non tolérants à la dernière évaluation (Tableau. 42,43,44).

Dans notre étude, plusieurs paramètres ont été analysés afin d'identifier les facteurs associés à la persistance. En analyse univariée, plusieurs paramètres ont montré une association significative avec la persistance de l'allergie aux protéines de lait de vache. Chez les enfants non tolérants, l'âge au moment du diagnostic était globalement plus tardif ($p = 0,023$), la durée du régime d'éviction des protéines de lait de vache (PLV) était significativement plus prolongée ($p < 10^{-10}$), ainsi que l'âge médian du sevrage de l'allaitement maternel qui était plus élevé ($p = 0,001$). Les manifestations cliniques respiratoires, en particulier la dyspnée sifflante, étaient observées de manière significativement plus fréquente ($p=0,001$). Les allergies concomitantes ($p < 10^{-4}$), notamment l'asthme ($p=0,003$), la rhino-conjonctivite allergique ($p=0,006$) et les allergies alimentaires ($p=0,043$), étaient significativement plus fréquentes dans ce groupe. Les ingestions accidentelles de lait de vache étaient également plus courantes ($p = 0,002$).

Sur le plan biologique, les carences nutritionnelles sont fréquemment trouvées ($P= 0,047$), dont la carence en fer ($P=0,040$) et en vitamine D ($P= 0,028$), les taux d'IgE spécifiques aux protéines du lait de vache ainsi que la taille du prick-test au lait de vache (PTLV) étaient significativement plus élevés chez les enfants non tolérants, aussi bien lors de la première consultation que tout au long du suivi et au moment du test de provocation orale. Ces différences, avec des p-values allant de (0,018 à $< 10^{-13}$).

En revanche, l'atopie familiale, le sexe, la présence d'un biberon sensibilisateur, l'âge de survenue du premier symptôme, l'âge de la diversification alimentaire et l'anaphylaxie n'avaient pas d'impact significatif sur la tolérance ou la persistance.

Après ajustement en analyse multivariée (régression logistique) (Tableau. 45,46,47), l'âge médian du sevrage de l'allaitement maternel, le biberon sensibilisateur, les vomissements, la dyspnée sifflante comme symptômes cliniques et la rhino-conjonctivite allergique ainsi que les ingestions accidentelles au cours du régime et la taille maximale de la papule du PT au cours du suivi sont restées significativement associées, suggérant qu'ils constituaient des facteurs prédictifs indépendants de la persistance.

Les autres paramètres pourraient agir comme facteurs confondants ou associés indirectement à la sévérité de la maladie.

De nombreux travaux se sont intéressés à l'identification des facteurs prédictifs de persistance de l'APLV médiée par les IgE, dans le but de mieux comprendre l'évolution de cette allergie au fil du temps (50,228,264). Cependant, les résultats rapportés dans la littérature restent hétérogènes. Cronin a objectivé que les ingestions accidentelles de lait de vache ainsi que l'anaphylaxie au cours du suivi sont des facteurs prédictifs indépendants de persistance (176). Alors que Topal a trouvé que la présence d'autres allergies alimentaires, la symptomatologie respiratoire sont des facteurs prédictifs de persistance après 3 ans (230). Cette variabilité pourrait s'expliquer par des différences entre les populations étudiées, notamment en termes d'âge, de sévérité clinique, mais également par la méthodologie employée (critères d'inclusion, définitions de la tolérance, durée du suivi ou analyses statistiques) (Tableau 52).

Tableau 52. Facteurs prédictifs de persistance de l'APLV IgE-médiée selon les études.

Auteur/ Année	N	Type d'étude	Facteurs de persistance
Saarinen, 2005 (17)	86/118	Prospective	Urticaire lors du TPO Biberon sensibilisateur Sensibilisation précoce à l'œuf
Skripak, (173) (USA 2007)	807	Rétrospective	Taux initial d'IgE élevé Pic d'IgEs-LV élevé Asthme Rhinite allergique
Wood,(245) (USA 2013)	293	Prospective	Taux d'IgEs-LV, Taille de la papule au prick-test Sévérité de la dermatite atopique
Yavuz,(264) (Turquie 2013)	148	Rétrospective	Taux initial d'IgEs-LV élevé
Schoemaker,(5) (Europe 2015)	55	Prospective	Taux initial d'IgEs-LV élevé
Petriz, (172) (Argentine 2017)	66	Rétrospective	PTLV à 8 mm IgEs caséine élevée
Koike, (219) (Japon 2018)	92	Rétrospective	Taux élevé IgEs-LV Allergie alimentaire Antécédents d'anaphylaxie
Trujillo,(222) (Spain 2024)	200/371	Rétrospective	Taux élevés d'IgEs caséine
Notre étude 2025	150	Rétrospective /prospective	Âge du sevrage de l'AM Biberon sensibilisateur VMS, Dyspnée sifflante, RCA Ingestion accidentelle La taille maximale du PTLV au cours du suivi

RCA : Rhino-conjonctivite allergique, **AM** : Allaitement maternel ; **Rapport IgE M/T** : Nombre de cas IgE par rapport au nombre total de patients.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6.1 CONCLUSION

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-médiée est une allergie alimentaire fréquente survenant au cours de la petite enfance avec une prévalence estimée entre 0,59 % et 3 % selon les études. Cette forme a un risque potentiel de réactions allergiques sévères qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Notre étude avait comme objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, la prise en charge et l'évolution de cette allergie ainsi que la recherche d'autres pathologies allergiques associées et l'identification des facteurs prédictifs de persistance chez les patients suivis à la consultation de pneumo-allergologie pédiatrique du service de pédiatrie B du CHU de Constantine, Algérie.

Dans cette cohorte, dans la majorité des cas, le diagnostic de cette pathologie était basé sur une histoire clinique évocatrice corroborée par des tests allergologiques positifs et une reproductibilité des symptômes lors d'une autre exposition, ce qui a remplacé la réalisation d'un test de provocation orale (TPO) à visée diagnostique.

La prise en charge diététique était basée sur la poursuite de l'allaitement maternel seul ou en association avec un lait hypoallergénique chez la majorité des patients, avec une éviction stricte des PLV après la diversification chez tous les patients.

L'accident allergique survenu à la suite d'une ingestion accidentelle ou intentionnelle de lait de vache représentait l'événement majeur observé au cours du suivi. Cet incident a permis d'apprécier l'état évolutif de la pathologie et de déterminer le moment optimal de la réintroduction du lait de vache. Par ailleurs, la cinétique des IgE spécifiques anti-protéines du lait de vache et la taille de la papule au prick-test au lait de vache (PTLV) se sont révélées être les paramètres allergologiques les plus performants pour le suivi des patients et pour l'identification du moment adéquat de la réalisation du TPO.

144 tests de provocation orale ont été réalisés afin d'apprécier l'acquisition de tolérance des protéines du lait de vache. 2/3 des patients étaient tolérants, alors que le 1/3 des patients avait développé des symptômes de gravité variables ayant nécessité une prise en charge urgente.

Les taux d'IgE spécifiques et la taille du PTLV au moment du diagnostic ainsi que le taux maximal d'IgEs et la taille maximale du PTLV au cours du suivi étaient plus élevés chez ceux qui n'ont pas réussi à développer une tolérance naturelle et qui ont échoué au test de provocation orale.

Cette étude descriptive monocentrique a montré que bien que le pronostic après régime d'éviction des protéines du lait de vache semble globalement plus favorable que ce qui avait été précédemment publié, la majorité des enfants restent allergiques pendant les premières années de vie, suivi d'une augmentation progressive de la tolérance au fil du temps avec un taux de rémission de 54 % à 3 ans. Cependant, une proportion non négligeable présente une persistance au-delà de cet âge (83,9% des patients non tolérants).

L'apparition d'une APLV IgE-médiée au cours de la petite enfance constitue un facteur prédictif du développement ultérieur de maladies atopiques. Le suivi régulier de nos patients a permis de dépister la survenue d'autres maladies allergiques et de les prendre en charge (44 % des patients).

L'analyse des différents paramètres anamnestiques, cliniques, biologiques et allergologiques a permis d'identifier plusieurs facteurs prédictifs influençant l'évolution de l'allergie aux protéines du lait de vache. L'âge médian du sevrage de l'allaitement maternel, le biberon sensibilisateur, les vomissements et la dyspnée sifflante comme symptômes cliniques, ainsi que la rhino-conjonctivite allergique, les ingestions accidentelles au cours du régime et la taille maximale de la papule du PT au cours du suivi sont des facteurs prédictifs de persistance de l'APLV dans notre étude.

6.2 PERSPECTIVES

6.2.1 Pour la recherche scientifique

Des travaux futurs en prospectif et des essais cliniques randomisés incluant des échantillons plus larges avec un suivi plus long en tenant compte des particularités ethniques et géographiques, sont nécessaires dans la population d'allergiques aux lait de vache et plus spécialement la forme IgE-médiée, afin de renforcer les connaissances sur la prévalence et de mieux comprendre l'histoire naturelle, dans le but de proposer des stratégies globales standardisées de prise en charge, de suivi et de prévention adaptés à chaque population.

Des études locales pour l'élaboration des protocoles spécifiquement adaptés au contexte maghrébin et africain apparaissent nécessaires en prenant en considération les ressources disponibles ainsi que les particularités épidémiologiques et culturelles.

Nous proposons également l'élaboration des valeurs seuils diagnostiques des tests allergologiques et notamment des valeurs seuils prédictives d'acquisition de tolérance propres à notre population. Ces outils rapporteront une grande aide au clinicien pour éviter

la réalisation inutile des tests de provocation ; Toutefois, la validité de ces valeurs doit être confirmée par des études prospectives avec des cohortes plus larges.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux identifier les facteurs de risque associés à la persistance de l'APLV IgE-médiée ainsi que l'apparition d'autres maladies du spectre allergique (marche atopique). Ces connaissances pourraient contribuer à l'élaboration de protocoles thérapeutiques individualisés et à la prévention et au dépistage des maladies allergiques dès le plus jeune âge, ainsi que leur prise en charge.

D'autres études prospectives et interventionnelles s'imposent pour apprécier l'efficacité d'autres approches thérapeutiques autres que le régime d'exclusion sans PLV, telles que les protocoles d'induction de tolérance orale, afin de réintroduire le lait de vache avec succès et en toute sécurité.

6.2.2 Pour la pratique clinique et la santé publique

La cinétique des taux d'IgE spécifiques au lait de vache (IgEs-LV) ainsi que du PTLV constituent des paramètres puissants de surveillance qui devraient être pris en compte par le clinicien lors du suivi des patients.

La standardisation des techniques des tests allergologiques et des protocoles de test de provocation orale dans notre contexte constituerait une étape essentielle qui permettrait d'établir des valeurs seuils prédictives de l'acquisition de tolérance ou la persistance, comparables aux références internationales, plutôt que de se limiter à des seuils internes propres à notre cohorte.

L'épreuve de provocation orale (TPO) s'impose aujourd'hui comme un outil indispensable, tant pour confirmer le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache que pour évaluer l'acquisition de la tolérance. La mise en place de structures de référence dotées d'un personnel formé et d'un protocole standardisé est essentielle afin de limiter les surdiagnostics et d'éviter la prolongation inutile des régimes d'éviction. Une telle organisation contribuerait à une prise en charge plus rationnelle et sécurisée des enfants atteints d'APLV.

La fréquence élevée des cas d'anaphylaxie observée dans notre cohorte, au moment du diagnostic ou au cours du suivi et du test de provocation orale, souligne la nécessité de mettre en place un plan d'action individualisé pour chaque patient à risque et de renforcer

l'éducation thérapeutique avec la prescription d'une trousse d'urgence adaptée à chaque situation. Il apparaît essentiel d'assurer la disponibilité des stylos auto-injecteurs d'adrénaline et d'encourager leur prescription plus large par les cliniciens. Une meilleure sensibilisation des familles et du personnel médical à la reconnaissance et à la prise en charge rapide de ces réactions sévères constitue également une priorité de santé publique.

La prise en charge future de l'APLV IgE-médiée est basée sur l'induction de tolérance orale par le lait cuit (Baked Milk) qui constitue une approche thérapeutique prometteuse, susceptible de modifier l'évolution naturelle de l'allergie aux protéines du lait de vache. Cette stratégie, encore en cours d'évaluation, ouvre des perspectives intéressantes pour favoriser l'acquisition d'une tolérance durable tout en améliorant la qualité de vie des patients et de leurs familles.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

1. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2008;121(1):166-71. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.012
2. Beltramini A. Diagnostic et prise en charge des accidents anaphylactiques chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture.* oct 2019;32(5):217-31. doi:10.1016/j.jpp.2019.07.004
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 10 mai 2019;11(5):1051. doi:10.3390/nu11051051
4. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72. doi:10.1111/cea.12302
5. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* août 2015;70(8):963-72. doi:10.1111/all.12630
6. Venter C, Arshad SH. Guideline fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* juin 2012;12(3):302-15. doi:10.1097/ACI.0b013e3283535893
7. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XIII – Oral immunotherapy for CMA – Systematic review. *World Allergy Organ J.* sept 2022;15(9):100682. doi:10.1016/j.waojou.2022.100682
8. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XII – Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J.* avr 2024;17(4):100888. doi:10.1016/j.waojou.2024.100888
9. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2010;126(6 Suppl):S1-58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007 PubMed PMID: 21134576; PubMed Central PMCID: PMC4241964.
10. Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry PW, Shaw B, Baker M, et al. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ.* 23 févr 2011;342(feb23 2):d747-d747. doi:10.1136/bmj.d747
11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2012;55(2):221-9. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482
12. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(2):386-413. doi:10.1097/MPG.0000000000003897

13. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815. doi:10.1111/all.13319
14. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-76. doi:10.1111/all.15902
15. Ayats-Vidal R, Valdesoiro-Navarrete L, García-González M, Asensio-De La Cruz O, Larramona-Carrera H, Bosque-García M. Predictors of a positive oral food challenge to cow's milk in children sensitized to cow's milk. *Allergol Immunopathol (Madr)*. nov 2020;48(6):568-75. doi:10.1016/j.aller.2020.03.007
16. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Mex)*. oct 2019;55(10):10. doi:10.3390/medicina55100651
17. 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*. oct 2005;116(4):869-75. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.018
18. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. déc 1994;5(S6):5-36. doi:10.1111/j.1399-3038.1994.tb00352.x
19. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. nov 1990;45(8):587-96. doi:10.1111/j.1398-9995.1990.tb00944.x
20. Nowak-Węgrzyn A. What makes children outgrow food allergy? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. nov 2015;45(11):1618-20. doi:10.1111/cea.12592 PubMed PMID: 26467648.
21. Bidat E, Benoist G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2020;Allergologie de l'enfant et de l'adolescent60(6):559-65. doi:10.1016/j.reval.2020.01.008
22. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 26 févr 2015;372(9):803-13. doi:10.1056/NEJMoa1414850 PubMed PMID: 25705822; PubMed Central PMCID: PMC4416404.
23. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2009;20(7):642-7. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00856.x PubMed PMID: 19702676.
24. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2010;126(6):1119-1128.e12. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.011
25. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:35. doi:10.1186/s40413-016-0125-0
26. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI

- position paper. *Allergy*. nov 2023;78(11):2851-74. doi:10.1111/all.15889 PubMed PMID: 37814905.
27. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/> PubMed PMID: 32809396.
 28. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 1 mai 2012;33(3):96-9. doi:10.2500/aap.2012.33.3561
 29. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Demoly P. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J*. 9 août 2016;9:24. doi:10.1186/s40413-016-0115-2 PubMed PMID: 27551327; PubMed Central PMCID: PMC4977713.
 30. Woodfolk JA, Commins SP, Schuyler AJ, Erwin EA, Platts-Mills TAE. Allergens, sources, particles, and molecules: Why do we make IgE responses? *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. oct 2015;64(4):295-303. doi:10.1016/j.alit.2015.06.001 PubMed PMID: 26433525; PubMed Central PMCID: PMC5406225.
 31. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. mars 2004;44(2):218-30. doi:10.1016/j.allerg.2003.12.005
 32. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, Akin C, Campbell RL, Ellis AK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2024;132(2):124-76. doi:10.1016/j.anai.2023.09.015
 33. Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, Kelso JM, Kochhar S, Yu-Hor Thong B, et al. Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine*. 6 avr 2023;41(15):2605-14. doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.027
 34. Mrkić Kobal I, Plavec D, Vlašić Lončarić Ž, Jerković I, Turkalj M. Atopic March or Atopic Multimorbidity—Overview of Current Research. *Medicina (Mex)*. janv 2024;60(1):1. doi:10.3390/medicina60010021
 35. Adel-Patient K. Allergies alimentaires: mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux. *Innovations Agronomiques* 52, 1-14 [Internet]. 2016. doi:10.15454/1.5133529105822612E12
 36. Sekfali L, Benhalla N, Belaid B, Brahimi G, Keddari M, Djidjik R, et al. Prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) chez l'enfant de moins de 5 ans dans une commune d'Alger : enquête de population. *Perfect En Pédiatrie*. 1 déc 2024;7(4):311. doi:10.1016/j.perped.2024.10.023
 37. Mehaudy R, Jáuregui MB, Vinderola G, Guzmán L, Martínez J, Orsi M, et al. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Arch Argent Pediatr*. juin 2022;120(3):200-6. doi:10.5546/aap.2022.eng.200 PubMed PMID: 35533123.
 38. Sathya P, Fenton TR. L'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons et les enfants. *Paediatr Child Health*. 12 nov 2024;29(6):389-96. doi:10.1093/pch/pxae042
 39. 2nd MBBS Bharati Vidyapeeth Medical College, Pune, Pawar SG, Ashok P, A R Joshi ARJ. Assessment of Milk Consumption in Young Females. *Indian J Appl Res*. 1 oct 2011;3(8):536-7. doi:10.15373/2249555X/AUG2013/170

40. Pourquoi l'Homme s'est-il mis à boire du lait de vache ? | National Geographic Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/dietetique-nutrition-produits-laitiers-pourquoi-homme-s-est-il-mis-a-boire-du-lait-de-vache-lactose>
41. Høst A. Cow's Milk Allergy. *J R Soc Med.* 1 déc 1997;90(30_suppl):34-9. doi:10.1177/0141076897090030S06
42. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int.* 1 oct 2016;65(4):363-9. doi:10.1016/j.alit.2016.08.006
43. L'allergie, un peu d'histoire – Alergikozeu [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://alergikozeu.fr/les-ancebres-de-lallergie/>
44. Bahna SL. History of food allergy and where we are today. *World Allergy Organ J.* 16 mai 2024;17(5):100912. doi:10.1016/j.waojou.2024.100912 PubMed PMID: 38800498; PubMed Central PMCID: PMC11126526.
45. Molkhou P. L'allergie : de l'Antiquité à la découverte de l'IgE. *Rev Fr Allergol.* sept 2011;51(5):500-5. doi:10.1016/j.reval.2011.04.002
46. Talbot FB. Idiosyncrasy to Cow's Milk; Its Relation to Anaphylaxis. *Boston Med Surg J.* 21 sept 1916;175(12):409-10. doi:10.1056/NEJM191609211751208
47. Meyer P, Co Minh HB, Demoly P. Nomenclature révisée des termes d'allergologie. *Arch Pédiatrie.* sept 2004;11(9):1131-4. doi:10.1016/j.arcped.2004.02.008
48. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. *Immunochemistry.* 1 juill 1968;5(4):327-8. doi:10.1016/0019-2791(68)90128-6
49. Hossny E, Ebisawa M, El-Gamal Y, Arasi S, Dahdah L, El-Owaidy R, et al. Challenges of managing food allergy in the developing world. *World Allergy Organ J.* nov 2019;12(11):100089. doi:10.1016/j.waojou.2019.100089
50. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, Di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients.* 30 avr 2021;13(5):1525. doi:10.3390/nu13051525
51. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* sept 2015;43(5):507-26. doi:10.1016/j.aller.2015.01.003
52. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2010;126(4):798-806.e14. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.026
53. Warren CM, Jhaveri S, Warriar MR, Smith B, Gupta RS. The epidemiology of milk allergy in US children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mai 2013;110(5):370-4. doi:10.1016/j.anai.2013.02.016
54. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3):668-676.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.039

55. Bozzola M, Marchetti P, Cosentino M, Corti M, Petriz N, Parisi C. ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. EVALUACIÓN DE SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA POR MEDIO DE DESAFÍOS DOBLE CIEGO PLACEBO CONTROLADOS. Arch Alerg E Inmunol Clínica. 2015.
56. Høst A, Husby S, Østerballe O. A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Exclusively Breast-Fed Infants: Incidence, Pathogenetic Role of Early Inadvertent Exposure to Cow's Milk Formula, and Characterization of Bovine Milk Protein in Human Milk. Acta Paediatr. sept 1988;77(5):663-70. doi:10.1111/j.1651-2227.1988.tb10727.x
57. Kucukosmanoglu E, Yazı D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Ozdemir C, et al. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. Allergol Immunopathol (Madr). 2008;36(5):254-8. doi:10.1016/s0301-0546(08)75219-4 PubMed PMID: 19080796.
58. 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. sept 2007;120(3):638-46. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.026
59. Chen J, Liao Y, Zhang H zhong, Zhao H, Chen J, Li H qi. [Prevalence of food allergy in children under 2 years of age in three cities in China]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. janv 2012;50(1):5-9. PubMed PMID: 22456067.
60. Tham EH, Lee BW, Chan YH, Loo EXL, Toh JY, Goh A, et al. Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):466-475.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.001 PubMed PMID: 28734861; PubMed Central PMCID: PMC5671337.
61. Cow's Milk Protein Allergy Disponible sur: <https://nnia.nestlenutrition-institute.org/news/article/2017/10/20/cow-s-milk-protein-allergy>
62. Alhadi S, Elzigallai O, Alrabty H. Prevalence of Cow Milk Protein Allergy among Libyan Asthmatic Children. AlQalam J Med Appl Sci. 8 févr 2025;244-50. doi:10.54361/ajmas.258137
63. Aissa K, Ben Ameer S, Kamoun F, Feki S, Kmiha S, Aloulou H, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : histoire naturelle et facteurs de persistance. Rev Fr Allergol. févr 2017;57(1):18-23. doi:10.1016/j.reval.2016.09.009
64. Matoussi N, Jridi I, Essaddam L, Guedri R, Fitouri Z, Becher SB. Le devenir à moyen et à long terme de l'allergie aux protéines de lait de vache de l'enfant. Rev Fr Allergol. 1 avr 2016;11ème Congrès Francophone d'Allergologie - 19-22 avril 2016 - Paris, Palais des Congrès56(3):275. doi:10.1016/j.reval.2016.02.031
65. Masson E. EM-Consulte. SFP P-139 – Evolution naturelle de l'APLV et facteurs associés à sa persistance. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/910963/sfp-p-139-?-evolution-naturelle-de-l-aplv-et-facte>
66. Ibsaine O, Djenouhat K, Lemdjadani N, Berrah H. Incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée au cours de la première année de vie. Nutr Santé. 30 juin 2013;2(1):9-16.
67. Assia B. Allergie (L') aux protéines du lait de vache chez le nourrisson : Epidémiologie clinique et prise en charge, Etude du recrutement de l'ouest Algérien. Disponible sur: <https://dspace.univ-oran1.dz/handle/123456789/3891>

68. Boughellout H, Benatallah L, Zidoune MN. Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3ans de la ville de Constantine (Algérie). *Rev Fr Allergol.* juin 2015;55(4):288-92. doi:10.1016/j.reval.2015.02.182
69. Doyen V. Devenir des allergies alimentaires à l'âge adulte. *Rev Fr Allergol.* 1 déc 2022;Allergies alimentaires : des phénotypes distincts et des traitements personnalisés62(6, Supplement):6S13-9. doi:10.1016/S1877-0320(22)00485-7
70. McGowan E, Matsui E, Peng R, Salo P, Zeldin D, Keet C. Racial/ethnic and socioeconomic differences in self-reported food allergy among food-sensitized children in National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2016;117(5):570-572.e3. doi:10.1016/j.anai.2016.08.034 PubMed PMID: 27788892; PubMed Central PMCID: PMC5517088.
71. Taylor-Black S, Wang J. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* déc 2012;109(6):431-7. doi:10.1016/j.anai.2012.09.012
72. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2020;2020(521):20-31. doi:10.1016/S1773-035X(20)30124-6
73. Sardecka I, Łoś-Rycharska E, Ludwig H, Gawryjolek J, Krogulska A. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2018;39(6):e44-54. doi:10.2500/aap.2018.39.4159
74. Édition professionnelle du Manuel Merck . Revue générale des troubles allergiques et atopiques - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/immunologie-troubles-allergiques/réactions-allergiques-auto-immunes-et-autres-réactions-d-hypersensibilité/revue-générale-des-troubles-allergiques-et-atopiques>
75. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J.* 18 nov 1989;299(6710):1259-60. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259 PubMed PMID: 2513902.
76. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2 avr 2020;18(1):5. doi:10.1186/s12948-020-00120-x
77. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* août 2019;57(1):83-97. doi:10.1007/s12016-018-8723-y PubMed PMID: 30564985.
78. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy.* mars 1999;54(3):220-8. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00753.x PubMed PMID: 10321557.
79. Yao TC, Chang SW, Hua MC, Liao SL, Tsai MH, Lai SH, et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy.* janv 2016;71(1):90-8. doi:10.1111/all.12775 PubMed PMID: 26416225.
80. Labbé G, Egron C, Labbé A. Le tabagisme passif chez l'enfant et les risques allergiques. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2020;Allergologie de l'enfant et de l'adolescent60(6):540-6. doi:10.1016/j.reval.2020.02.231

81. Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Rev Fr Allergol.* oct 2012;52:S10-8. doi:10.1016/S1877-0320(12)70038-6
82. Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin JM, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergol.* oct 2014;54(6):423-7. doi:10.1016/j.reval.2014.04.006
83. Payot F. Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2020;Allergologie de l'enfant et de l'adolescent60(6):566-70. doi:10.1016/j.reval.2020.01.018
84. 09_LEMALE_RG. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/3/2022/08/09_LEMALE_RG.pdf
85. Garcette K, Hospital V, Clerson P, Maignet P, Tounian P. Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2022;111(2):403-10. doi:10.1111/apa.16195
86. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 déc 2019;173(12):1137-45. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3544 PubMed PMID: 31633778; PubMed Central PMCID: PMC6806425.
87. Gil F, Amezcua A, Martinez D, Aznal E, Etayo V, Durá T, et al. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(3):147-52. doi:10.1159/000477725
88. Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, Leonardi-Bee J, Garcia-Larsen V, Perkin MR, et al. Timing of Allergenic Food Introduction and Risk of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 mai 2023;177(5):489-97. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.0142 PubMed PMID: 36972063; PubMed Central PMCID: PMC10043805.
89. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 oct 2019;57(2):244-60. doi:10.1007/s12016-018-8710-3
90. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 1 mars 2014;Recombinant Allergen Methods66(1):22-33. doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.005
91. Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* janv 2018;17(1):137-64. doi:10.1111/1541-4337.12318
92. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Civaj V, Balic N, et al. Visualization of clustered IgE epitopes on α -lactalbumin. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juin 2010;125(6):1279-1285.e9. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.007
93. Huang F, Kim JS. IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* déc 2012;12(6):630-40. doi:10.1007/s11882-012-0289-9
94. Hinz K, O'Connor PM, Huppertz T, Ross RP, Kelly AL. Comparison of the principal proteins in bovine, caprine, buffalo, equine and camel milk. *J Dairy Res.* mai 2012;79(2):185-91. doi:10.1017/S0022029912000015 PubMed PMID: 22365180.

95. Candreva ÁM, Smaldini PL, Curciarello R, Fossati CA, Docena GH, Petrucci S. The Major Soybean Allergen Gly m Bd 28K Induces Hypersensitivity Reactions in Mice Sensitized to Cow's Milk Proteins. *J Agric Food Chem.* 24 févr 2016;64(7):1590-9. doi:10.1021/acs.jafc.5b05623
96. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem.* sept 2009;395(1):47-56. doi:10.1007/s00216-009-2909-3
97. Restani, Gaiaschi, Plebani, Beretta, Cavagni, Fiocchi, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* juill 1999;29(7):997-1004. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00563.x
98. Rahaman T, Vasiljevic T, Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity. *Trends Food Sci Technol.* mars 2016;49:24-34. doi:10.1016/j.tifs.2016.01.001
99. Tsicopoulos A, Azzaoui I, Duez C. Immunité innée et allergie : les cellules dendritiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* avr 2008;48(3):150-4. doi:10.1016/j.allerg.2008.01.016
100. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2):S73-80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017
101. Min B. Basophils: what they « can do » versus what they « actually do ». *Nat Immunol.* déc 2008;9(12):1333-9. doi:10.1038/ni.f.217
102. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol.* janv 2009;9(1):9-13. doi:10.1038/nri2458
103. Nuñez-Borque E, Fernandez-Bravo S, Yuste-Montalvo A, Esteban V. Pathophysiological, Cellular, and Molecular Events of the Vascular System in Anaphylaxis. *Front Immunol.* 8 mars 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.836222
104. Chapitre 16 . Disponible sur:
https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm
105. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Arch Pédiatrie.* 1 mars 2012;19(3):305-12. doi:10.1016/j.arcped.2011.12.002
106. Molkhov P. Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. *J Pédiatrie Puériculture.* août 2004;17(5):267-72. doi:10.1016/j.jpp.2004.02.002
107. Matangkasombut P, Padungpak S, Thaloengsok S, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Jotikasthira W, et al. Detection of β -lactoglobulin in human breast-milk 7 days after cow milk ingestion. *Paediatr Int Child Health.* août 2017;37(3):199-203. doi:10.1080/20469047.2017.1289310 PubMed PMID: 28222656.
108. Quirantes Sierra B, Lara Jiménez A, Skodova M. Sensitization to cow's milk protein in a dairy worker. *Occup Med.* 1 oct 2017;67(7):579-80. doi:10.1093/occmed/kqx101
109. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 20 févr 2009;7(1):4. doi:10.1186/1476-7961-7-4

110. Rancé F, Bidat E, Deschildre A. Les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache d'après les recommandations internationales du DRACMA. *Rev Fr Allergol*. 1 sept 2011;51(5):506-11. doi:10.1016/j.reval.2011.04.007
111. Sampson HA. Update on food allergy☆. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2004;113(5):805-19. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.014
112. Dutau G, Rancé F. Histoire de l'allergie alimentaire : des précurseurs à l'histoire contemporaine. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. avr 2006;46(3):312-23. doi:10.1016/j.allerg.2005.12.004
113. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. *World Allergy Organ J*. mars 2024;17(3):100876. doi:10.1016/j.waojou.2024.100876
114. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-76. doi:10.1111/all.15902
115. Roethlisberger S, Spertini F. Allergies alimentaires de l'enfant : un défi diagnostique. *Rev Médicale Suisse*. 2016;12(513):677-82. doi:10.53738/REVMED.2016.12.513.0677
116. Pédiatrie Pratique [Internet]. 2023 . L'allergie via le lait de mère. Disponible sur: <https://www.pediatrie-pratique.com/journal/article/0013938-lallergie-lait-mere>
117. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. févr 2015;174(2):141-50. doi:10.1007/s00431-014-2422-3 PubMed PMID: 25257836; PubMed Central PMCID: PMC4298661.
118. Yumpu.com. yumpu.com. Alergia a leche y huevo en niños - Alergología e Inmunología ... Disponible sur: <https://www.yumpu.com/es/document/view/18741082/alergia-a-leche-y-huevo-en-ninos-alergologia-e-inmunologia->
119. Waserman S, Bégin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 12 sept 2018;14(2):55. doi:10.1186/s13223-018-0284-3
120. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. janv 2015;45(1):255-64. doi:10.1111/cea.12406 PubMed PMID: 25210971.
121. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang MLK, et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. *Int J Environ Res Public Health*. nov 2013;10(11):5364-77. doi:10.3390/ijerph10115364 PubMed PMID: 24284354; PubMed Central PMCID: PMC3863850.
122. Gupta N, Anand M. Allergy Skin Testing. *J Pediatr Pulmonol*. 2023;2(Supp1 2):S112. doi:10.4103/jopp.jopp_20_23
123. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. janv 2013;3(1):3. doi:10.1186/2045-7022-3-3

124. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2019;40(6):366-8. doi:10.2500/aap.2019.40.4248
125. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert Rev Clin Immunol.* févr 2014;10(2):257-67. doi:10.1586/1744666X.2014.874946 PubMed PMID: 24410539.
126. Wikimedia Snapshot .Disponible sur:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Prick_Test.png
127. Chabane H, Klingebiel C, Dalampira G, Sarrat A, Lefevre S, Dzvinga C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Texte court. *Rev Fr Allergol.* nov 2021;61(7):436-58. doi:10.1016/j.reval.2021.02.002
128. 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 Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* nov 2007;18(7):575-82. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00595.x PubMed PMID: 17651374.
129. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia del Giudice M, Cravidi C, et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020;91(Suppl 11):e2020012. doi:10.23750/abm.v91i11-S.10316 PubMed PMID: 33004782; PubMed Central PMCID: PMC8023067.
130. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr.* déc 2017;43(1):93. doi:10.1186/s13052-017-0410-8
131. Chung BY, Kim HO, Park CW, Lee CH. Diagnostic Usefulness of the Serum-Specific IgE, the Skin Prick Test and the Atopy Patch Test Compared with That of the Oral Food Challenge Test. *Ann Dermatol.* 1 nov 2010;22(4):404-11. doi:10.5021/ad.2010.22.4.404
132. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* mai 2005;94(5):553-60. doi:10.1016/S1081-1206(10)61133-7 PubMed PMID: 15945559.
133. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy.* août 1999;54(8):837-42. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00134.x PubMed PMID: 10485387.
134. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* juill 2010;21(s21):1-125. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
135. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2000;30(11):1540-6. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00928.x PubMed PMID: 11069561.
136. Kido J, Hirata M, Ueno H, Nishi N, Mochinaga M, Ueno Y, et al. Evaluation of the skin-prick test for predicting the outgrowth of cow's milk allergy. *Allergy Rhinol.*

- 2016;7(3):e139-43. doi:10.2500/ar.2016.7.0175 PubMed PMID: 28107145; PubMed Central PMCID: PMC5244269.
137. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mars 2001;31(3):423-9. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01015.x PubMed PMID: 11260154.
 138. Onesimo R, Monaco S, Greco M, Caffarelli C, Calvani M, Tripodi S, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 1 nov 2013;45(6):201-8. PubMed PMID: 24619082.
 139. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2001;107(1):185-90. doi:10.1067/mai.2001.111592 PubMed PMID: 11150010.
 140. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AKF, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: results from a specific population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):67-72. doi:10.1016/j.aller.2013.09.012 PubMed PMID: 24485941.
 141. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2014;133(2):291-307.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.020
 142. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy.* juill 2003;58(7):559-69. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00238.x PubMed PMID: 12823111.
 143. 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 ? Réalisation,. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* nov 2006;46(7):659-69. doi:10.1016/j.allerg.2006.08.006
 144. Niggemann, Sielaff, Beyer, Binder, Wahn. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* janv 1999;29(1):91-6. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00454.x
 145. Longo G, Berti I, Barbi E, Calligaris L, Matarazzo L, Radillo O, et al. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow's milk protein allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* avr 2012;44(2):54-60. PubMed PMID: 22768724.
 146. Venter C. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update - XVI - Nutritional management of cow's milk allergy. Vol. 17. 2024;17(8).
 147. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pédiatrie.* avr 2018;25(3):236-43. doi:10.1016/j.arcped.2018.01.007
 148. Gelsomino M, Liotti L, Barni S, Mori F, Giovannini M, Mastroianni C, et al. Elimination Diets in Lactating Mothers of Infants with Food Allergy. *Nutrients.* 18 juill 2024;16(14):2317. doi:10.3390/nu16142317 PubMed PMID: 39064760; PubMed Central PMCID: PMC11279873.

149. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. août 2000;106(2 Pt 1):346-9. PubMed PMID: 10920165.
150. McWilliam V, Netting MJ, Volders E, Palmer DJ, Ansotegui I, Arasi S, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – X – Breastfeeding a baby with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 1 nov 2023;16(11). doi:10.1016/j.waojou.2023.100830
151. Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Wegrzyn A, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy*. déc 2019;9(1):40. doi:10.1186/s13601-019-0281-8
152. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. oct 2016;55(11):1054-63. doi:10.1177/0009922816664512 PubMed PMID: 27582492.
153. Kipfer S, Goldman RD. Choix de laits maternisés pour les nourrissons allergiques au lait de vache. *Can Fam Physician*. mars 2021;67(3):e79-81. doi:10.46747/cfp.6703e79
154. Bognanni A, Firmino RT, Arasi S, Chu DK, Chu AWL, Waffenschmidt S, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XI – Milk supplement/replacement formulas for infants and toddlers with CMA – Systematic review. *World Allergy Organ J*. sept 2024;17(9):100947. doi:10.1016/j.waojou.2024.100947
155. Testa I, Salvatori C, Di Cara G, Latini A, Frati F, Troiani S, et al. Soy-Based Infant Formula: Are Phyto-Oestrogens Still in Doubt? *Front Nutr*. 23 nov 2018;5. doi:10.3389/fnut.2018.00110
156. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut ML, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch Pédiatrie*. mai 2019;26(4):238-46. doi:10.1016/j.arcped.2019.03.001
157. Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mars 2006;36(3):311-6. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02428.x PubMed PMID: 16499641.
158. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*. sept 2013;163(3):771-777.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.008
159. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juin 2017;139(6):1906-1913.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.050
160. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. août 2014;69(8):1026-45. doi:10.1111/all.12437
161. Cheng A. Le traitement d'urgence de l'anaphylaxie chez les nourrissons et les enfants. *Paediatr Child Health*. janv 2011;16(1):41-6. PubMed PMID: 22211075; PubMed Central PMCID: PMC3043022.

162. Li X, Ma Q, Yin J, Zheng Y, Chen R, Chen Y, et al. A Clinical Practice Guideline for the Emergency Management of Anaphylaxis (2020). *Front Pharmacol.* 28 mars 2022;13:845689. doi:10.3389/fphar.2022.845689
163. Pouessel G, Deschildre A. Anaphylaxie de l'enfant : ce que le pédiatre doit savoir. *Arch Pédiatrie.* 1 déc 2016;23(12):1307-16. doi:10.1016/j.arcped.2016.09.013
164. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* oct 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472 PubMed PMID: 33204386; PubMed Central PMCID: PMC7607509.
165. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2018;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003
166. Masson E. EM-Consulte. Plan d'action en cas de réaction accidentelle dans l'allergie alimentaire chez l'enfant : position du groupe de travail « allergie alimentaire » sous l'égide de la Société française d'allergologie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/923239/plan-d-action-en-cas-de-reaction-accidentelle-dans>
167. Pouessel G, Beaudouin E. Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2018;58(6):468-72. doi:10.1016/j.reval.2018.05.002
168. Grenov B, Michaelsen KF. Growth Components of Cow's Milk: Emphasis on Effects in Undernourished Children. *Food Nutr Bull.* sept 2018;39(2_suppl):S45-53. doi:10.1177/0379572118772766 PubMed PMID: 29724127.
169. C PG Miaux. Induction de tolérance alimentaire orale : pourquoi, pour qui, quand et comment ? Réalités Pédiatriques. Disponible sur: <https://www.realites-pediatriques.com/induction-de-tolerance-alimentaire-orale -pourquoi-pour-qui-quand-et-comment/>
170. The journey toward disease modification in cow milk protein allergy . Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imr.13372>
171. Cawood AL, Meyer R, Grimshaw KE, Sorensen K, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The health economic impact of cow's milk allergy in childhood: A retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy.* août 2022;12(8):e12187. doi:10.1002/ct2.12187
172. Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr.* 1 août 2017;115(04). doi:10.5546/aap.2017.eng.331
173. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2007;120(5):1172-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.023
174. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 1 févr 2004;144(2):218-22. doi:10.1016/j.jpeds.2003.10.063 PubMed PMID: 14760265.
175. Allergie respiratoire en pédiatrie et marche allergique. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/allergie-respiratoire-en-pediatrie-et-marche-allergique>

176. Cronin C, Muñoz Archidona C, Fernández Prudencio B, Gallagher A, Velasco Zuniga R, Trujillo Wurttele J. Real-Life Use of Component-Specific IgE in IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy in a Spanish Paediatric Allergy Centre. *Antibodies*. 17 nov 2023;12(4):76. doi:10.3390/antib12040076 PubMed PMID: 37987254; PubMed Central PMCID: PMC10660737.
177. Gil F, Mendizabal M, Amezcua A, Aznal E, Durá T, Sánchez-Valverde F. A new score to predict allergic march in patients with IgE-mediated cow milk allergy. *Allergy Asthma Proc*. 1 mai 2019;40(3):187-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4208
178. C D. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2013;24(7). doi:10.1111/pai.12131 PubMed PMID: 24112424.
179. 06_BENOIST_DO. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/3/2025/03/06_BENOIST_DO.pdf
180. 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*. déc 2008;122(6):1154-60. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.030
181. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. nov 2007;62(11):1261-9. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01501.x PubMed PMID: 17919140.
182. Hansen MM, Nissen SP, Halken S, Høst A. The natural course of cow's milk allergy and the development of atopic diseases into adulthood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2021;32(4):727-33. doi:10.1111/pai.13440 PubMed PMID: 33350002.
183. Badina L, Levantino L, Carrato V, Peruch G, Celsi F, Barbi E, et al. Early introduction oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: A follow-up study confirms this approach as safe and appealing to parents. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):918-22. doi:10.1002/iid3.447
184. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. août 2017;72(8):1133-47. doi:10.1111/all.13124 PubMed PMID: 28058751.
185. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer ScottH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. août 2008;122(2):342-347.e2. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.043
186. 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*. janv 2015;3(1):13-23. doi:10.1016/j.jaip.2014.10.001
187. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2011;128(1):125-131.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.036 PubMed PMID: 21601913; PubMed Central PMCID: PMC3151608.
188. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-

- controlled phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2022;149(4):1383-1391.e17. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.023 PubMed PMID: 34740607.
189. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2012;129(2):448-455.e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.023
190. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2010;125(5):1165-7. doi:10.1016/j.jaci.2010.02.029
191. Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, Pecora V, Fierro V, et al. Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2019;7(6):1901-1909.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.023
192. Rial MJ, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2019;7(2):673-4. doi:10.1016/j.jaip.2018.07.027
193. 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.* févr 2008;121(2):343-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.029
194. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 12 déc 2017;7(1):17453. doi:10.1038/s41598-017-16730-6 PubMed PMID: 29234055; PubMed Central PMCID: PMC5727171.
195. Esmailzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* nov 2018;29(7):747-53. doi:10.1111/pai.12958 PubMed PMID: 30027590.
196. Berti I, Badina L, Cozzi G, Giangreco M, Bibalo C, Ronfani L, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* août 2019;30(5):572-4. doi:10.1111/pai.13057
197. Demir E, Cigerci Günaydın N, Gülen F, Tanaç R. Oral Immunotherapy for Cow's Milk Allergy: Five Years' Experience from a Single Center in Turkey. *Balk Med J.* 23 oct 2020;37(6):316-23. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.140 PubMed PMID: 32648410; PubMed Central PMCID: PMC7590548.
198. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, Michelet M, Chabbert-Broue A, Didier A. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *Sampson H, éditeur. Pediatr Allergy Immunol.* mai 2020;31(4):364-70. doi:10.1111/pai.13216
199. Maeda M, Imai T, Ishikawa R, Nakamura T, Kamiya T, Kimura A, et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int.* avr 2021;70(2):223-8. doi:10.1016/j.alit.2020.09.011
200. Yamamoto-Hanada K, Sato M, Toyokuni K, Irahara M, Hiraide-Kotaki E, Harima-Mizusawa N, et al. Combination of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* YIT 0132 (LP0132) and oral immunotherapy in cow's milk allergy: a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 14 mars 2023;14(1):17-30. doi:10.3920/BM2022.0064 PubMed PMID: 36815492.

201. Amat F, Divaret-Chauveau A. Alimentation lactée des premiers mois de vie et risque d'allergie aux protéines de lait de vache : quelles preuves en 2024 ? *Rev Fr Allergol*. 1 janv 2025;Défis en allergie alimentaire65(1):104197. doi:10.1016/j.reval.2024.104197
202. Halken S, Muraro A, De Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Kalaycı Ö, éditeur. *Pediatr Allergy Immunol*. juill 2021;32(5):843-58. doi:10.1111/pai.13496
203. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. août 1999;104(2 Pt 1):457-61. doi:10.1016/s0091-6749(99)70393-3 PubMed PMID: 10452771.
204. Lachover-Roth I, Cohen-Engler A, Furman Y, Shachar I, Rosman Y, Meir-Shafir K, et al. Early, continuing exposure to cow's milk formula and cow's milk allergy: The COMEET study, a single center, prospective interventional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 févr 2023;130(2):233-239.e4. doi:10.1016/j.anai.2022.10.013 PubMed PMID: 36441058.
205. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2021;147(1):224-232.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.021 PubMed PMID: 32890574.
206. Sabouraud-Leclerc D, Bradatan E, Moraly T, Payot F, Larue C, Chabbert AB, et al. Primary prevention of food allergy in 2021: Update and proposals of French-speaking pediatric allergists. *Arch Pédiatrie*. 1 févr 2022;29(2):81-9. doi:10.1016/j.arcped.2021.11.009
207. Ridley D, Abrams EM, Wong P, Chan ES. Challenges implementing recent recommendations of daily formula supplementation for allergy prevention and practical real-world options. *Paediatr Child Health*. juill 2023;28(4):208-11. doi:10.1093/pch/pxac121 PubMed PMID: 37287476; PubMed Central PMCID: PMC10243975.
208. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic. Disponible sur: https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671?utm_source=chatgpt.com&login=false
209. Hypocalcémie - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-metaboliques/troubles-electrolytiques/hypocalcémie>
210. Table 1, Recommended cut-off values to define iron deficiency and risk of iron overload in apparently healthy and non-healthy individuals by age group . Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569877/table/fm-ch2.tab1/>
211. GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf . Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
212. Mehta R. Allergy and Asthma: Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis. *FP Essent*. sept 2018;472:11-5. PubMed PMID: 30152668.
213. Chabane H, Klingebiel C, Dalampira G, Sarrat A, Lefevre S, Dzviga C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Texte court. *Rev Fr Allergol*. 1 nov 2021;Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens

- biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France Numéro coordonné par Habib Chabane et al. 61(7):436-58. doi:10.1016/j.reval.2021.02.002
214. Uncuoglu A, Cogurlu MT, Eser Simsek I, Ergul N, Baydemir C, Aydogan M. Predicting outgrowth of IgE-mediated cow's milk allergy: Diagnostic tests in children under two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. sept 2019;47(5):449-56. doi:10.1016/j.aller.2018.12.007
 215. pédiatrie S canadienne de. L'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons et les enfants | Société canadienne de pédiatrie. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/lallergie-aux-protéines-du-lait-de-vache>
 216. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2009;123(6 Suppl):S365-383. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.042 PubMed PMID: 19500710.
 217. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. janv 2010;38(1):8-12. doi:10.1016/j.aller.2009.07.005
 218. Payot F, Berthiller J, Kassai B, Brunet AS, Villard-Truc F, Lachaux A. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 sept 2014;42(5):395-401. doi:10.1016/j.aller.2013.03.007
 219. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asami T, Ogura K, Ohtani K, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):177-80. doi:10.1159/000486311
 220. Kim M, Lee JY, Yang H kyong, Won HJ, Kim K, Kim J, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 21 nov 2019;181(2):103-10. doi:10.1159/000503749
 221. IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020. doi:10.12932/AP-180219-0496
 222. Trujillo J, Cronin C, Heng TA, Flores L, McGinley AM, Gallagher A, et al. A retrospective comparison of IgE-mediated cow's milk protein allergy management strategies in pediatric cohorts. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(7):e14195. doi:10.1111/pai.14195
 223. Zeynalı U, Erbay MF, Kökçü Karadağ Şİ, Özçeker D. Clinical Presentations of IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children and Factors Affecting the Development of Tolerance. *Güncel Pediatri*. 1 nov 2024. doi:10.4274/jcp.2024.07992
 224. Sonia M, Salem Y. Diagnostic et prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache chez le nourrisson. *Tunis Med*. 2015;93.
 225. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children*. 21 juill 2015;2(3):317-29. doi:10.3390/children2030317 PubMed PMID: 27417366; PubMed Central PMCID: PMC4928770.
 226. Høst 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*. déc 2002;13(s15):23-8. doi:10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x

227. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr.* févr 2012;8(1):19-24. doi:10.1007/s12519-012-0332-x
228. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* déc 2010;21(8):1127-34. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x PubMed PMID: 20444157.
229. Tonnel AB. Lumière, vitamine D et allergie. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2016;11ème Congrès Francophone d'Allergologie - 19-22 avril 2016 - Paris, Palais des Congrès 56(3):196-8. doi:10.1016/j.reval.2016.01.015
230. Topal E, Çeliksoy MH, Arga M, Kaynak MS, Duman Y, Demirtaş S, et al. Independent predictive factors for the persistence and tolerance of cow's milk allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* janv 2019;9(1):67-71. doi:10.1002/alr.22227
231. Qi W, Chen J, Zheng H, Zhu W, Guan K, Sha L. Serum levels of specific IgE to cow's milk and its components as predictors of anaphylaxis in Chinese children with cow's milk allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 6 janv 2024. doi:10.12932/AP-010823-1667 PubMed PMID: 38183641.
232. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* nov 1999;104(5):934-40. doi:10.1016/s0091-6749(99)70071-0 PubMed PMID: 10550735.
233. Garcette K, Hospital V, Clerson P, Maignet P, Tounian P. Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2022;111(2):403-10. doi:10.1111/apa.16195 PubMed PMID: 34812549.
234. Kelly E, DunnGalvin G, Murphy BP, O'B Hourihane J. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(8):810-6. doi:10.1111/pai.13108
235. Elizur A, Rachel-Josefi S, Rachmiel M, Eisenberg E, Katz Y. Consumption of cow's milk formula in the nursery and the development of milk allergy. *Clin Transl Allergy.* avr 2024;14(4):e12352. doi:10.1002/ct2.12352 PubMed PMID: 38613160; PubMed Central PMCID: PMC11015055.
236. Bouchetara A, Mecherfi K, Rahmoun N, Laredj A, Boudraa G, Touhami M. Atopie familiale et allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons dans l'Ouest Algérien: Familial atopy and cow's milk protein allergy in infant in Western Algeria. *J Fac Médecine Oran.* 30 juin 2018;2(1):1. doi:10.51782/jfmo.v2i1.59
237. Saito-Abe M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, Iwamoto S, Sato M, Miyaji Y, et al. How a Family History of Allergic Diseases Influences Food Allergy in Children: The Japan Environment and Children's Study. *Nutrients.* 15 oct 2022;14(20):4323. doi:10.3390/nu14204323 PubMed PMID: 36297007; PubMed Central PMCID: PMC9606927.
238. Gadelrab H, Galal A, Eissa M, Eldeeb M, Shoman W. IgE-mediated Cow's milk allergy and sensitization in children with moderate to severe atopic dermatitis in Egypt. *Acta Biomed Atenei Parm.* 2025;96(5):17064-17064. doi:10.23750/abm.vi.17064
239. Wong S. Case report*1An adult onset of cow's milk hypersensitive. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2004;113(2):S318. doi:10.1016/j.jaci.2004.01.644

240. Retrospective evaluation of cases with cow's milk allergy. Disponible sur: <https://doi.org/10.4274/jcp.2021.55477>
241. Martorell A, María Plaza A, Boné J, Nevot S, Carmen García Ara M^a, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. avr 2006;34(2):46-53. doi:10.1157/13086746
242. Molkhou P. Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. *J Pédiatrie Puériculture*. août 2004;17(5):267-72. doi:10.1016/j.jpp.2004.02.002
243. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. mai 2016;27(S23):1-250. doi:10.1111/pai.12563
244. Riggioni C, Ricci C, Moya B, Wong D, Goor E van, Bartha I, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. Disponible sur: <https://www.authorea.com/users/327566/articles/654175-systematic-review-and-meta-analyses-on-the-accuracy-of-diagnostic-tests-for-ige-mediated-food-allergy?commit=b9cff194d692866c54937d25ad86b11cf87bf680>
245. 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*. mars 2013;131(3):805-812.e4. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.060
246. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juin 2017;47(6):719-39. doi:10.1111/cea.12957 PubMed PMID: 28836701.
247. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J IMAJ*. janv 2012;14(1):24-8. PubMed PMID: 22624438.
248. Miceli Sopo S, Gurnari G, Monaco S, Romano A, Liotti L, Cuomo B, et al. Predictive value of the number of adverse reaction episodes for the IgE-mediated food allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):277-81. doi:10.1016/j.aller.2018.10.006 PubMed PMID: 30573320.
249. Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. *JAMA Pediatr*. 1 juin 2020;174(6):599. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0153
250. Gamirova A, Berbenyuk A, Levina D, Peshko D, Simpson MR, Azad MB, et al. Food Proteins in Human Breast Milk and Probability of IgE-Mediated Allergic Reaction in Children During Breastfeeding: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 mai 2022;10(5):1312-1324.e8. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.028 PubMed PMID: 35123103.
251. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*. févr 2002;140(2):219-24. doi:10.1067/mpd.2002.121935
252. Pouessel G, Deschildre A, Castelain C, Sardet A, Sagot-Bevenot S, De Sauve-Boeuf A, et al. Parental knowledge and use of epinephrine auto-injector for children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. mai 2006;17(3):221-6. doi:10.1111/j.1399-3038.2006.00391.x

253. Boyano-Martínez 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.* avr 2009;123(4):883-8. doi:10.1016/j.jaci.2008.12.1125
254. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* nov 2007;18(7):599-606. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00566.x
255. Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, Metsäniitty L, Juntunen-Backman K, Klemola T, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr.* juill 2005;82(1):140-5. doi:10.1093/ajcn.82.1.140 PubMed PMID: 16002812.
256. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J, et al. Natural Course of Cow's Milk Allergy in Children with Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci.* sept 2011;26(9):1152-8. doi:10.3346/jkms.2011.26.9.1152 PubMed PMID: 21935269; PubMed Central PMCID: PMC3172651.
257. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy.* févr 1993;23(2):124-31. doi:10.1111/j.1365-2222.1993.tb00307.x
258. Peters R, Gurrin L, Dharmage S, Koplin J, Allen K. The Natural History of IgE-Mediated Food Allergy: Can Skin Prick Tests and Serum-Specific IgE Predict the Resolution of Food Allergy? *Int J Environ Res Public Health.* 15 oct 2013;10(10):5039-61. doi:10.3390/ijerph10105039
259. Nowak S, Wang H, Schmidt B, Jarvinen KM. Vitamin D and iron status in children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 juill 2021;127(1):57-63. doi:10.1016/j.anai.2021.02.027
260. Sergeant P, Morisset M, Beaudoin É, Renaudin JM, Kanny G. Les conséquences nutritionnelles des régimes d'éviction pour allergies alimentaires : le point de vue de la diététicienne. *Rev Fr Allergol.* avr 2009;49(3):143-6. doi:10.1016/j.reval.2009.01.045
261. Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 janv 2015;44(1):54-8. doi:10.1016/j.aller.2015.04.010
262. Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverría L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(6):325-30. doi:10.1016/s0301-0546(08)75864-6 PubMed PMID: 19150031.
263. Kim M, Lee JY, Yang H kyong, Won HJ, Kim K, Kim J, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):103-10. doi:10.1159/000503749
264. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* avr 2013;110(4):284-9. doi:10.1016/j.anai.2013.01.018

265. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 1999;29(4):507-12. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00520.x PubMed PMID: 10202365.
266. Martin FP, Jacqueline C, Poschmann J, Roquilly A. Alveolar Macrophages: Adaptation to Their Anatomic Niche during and after Inflammation. *Cells.* 12 oct 2021;10(10):2720. doi:10.3390/cells10102720 PubMed PMID: 34685700; PubMed Central PMCID: PMC8534884.
267. Yates KB, Tonnerre P, Martin GE, Gerdemann U, Al Abosy R, Comstock DE, et al. Epigenetic scars of CD8+ T cell exhaustion persist after cure of chronic infection in humans. *Nat Immunol.* août 2021;22(8):1020-9. doi:10.1038/s41590-021-00979-1
268. Karakoc G, Altintas D, Yilmaz M, Kendirli S, Dogruel D. Natural history of cow's milk allergy in Mediterranean area of Turkey. *Clin Transl Allergy.* 12 août 2011;1(1):P32. doi:10.1186/2045-7022-1-S1-P32
269. Rodríguez Del Río P, Sánchez-García S, Escudero C, Pastor-Vargas C, Sánchez Hernández JJ, Pérez-Rangel I, et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy*. *Pediatr Allergy Immunol.* mars 2012;23(2):128-32. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01284.x
270. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr.* mai 1999;134(5):614-22. doi:10.1016/s0022-3476(99)70249-0 PubMed PMID: 10228298.
271. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy.* 2001;56 Suppl 67:105-8. doi:10.1111/j.1398-9995.2001.00931.x PubMed PMID: 11298023.
272. Des spécialistes appellent à l'ouverture de centres pour la prise en charge de la dermatite atopique chez l'enfant. Disponible sur: <https://www.vitamedz.com/fr/Algerie/des-specialistes-appellent-a-l-ouverture-de-1069498-Articles-0-0-1.html>
273. Tang L, Yu Y, Pu X, Chen J. Oral immunotherapy for Immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in children: A systematic review and meta analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(10):e704. doi:10.1002/iid3.704
274. Wang Y, Liu S, Lu M, Guo J, Lv C, Huang L. Oral immunotherapy for cow's milk allergy in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 4 juin 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1570050
275. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, Niggemann B, Wahn U, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2012;42(11):1630-7. doi:10.1111/cea.12001 PubMed PMID: 23106663.
276. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *J Pediatr.* 1 juin 1990;116(6):862-7. doi:10.1016/S0022-3476(05)80641-9 PubMed PMID: 2348289.
277. Ertuğrul A, Şengül Emeksiz Z, Özmen S, Bostancı İ. Long-term Outcomes of Children with Cow's Milk Protein Allergy in a Pediatric Allergy Clinic. *J Pediatr Res.* 20 août 2021;8(3):262-8. doi:10.4274/jpr.galenos.2020.24572

278. Cut-Off Values of Specific IgE and Skin Prick Test to Predict Oral Food Challenge Positivity in Children with Cow's Milk Allergy . Disponible sur:
<http://turkarchpediatr.org/en/cut-off-values-of-specific-ige-and-skin-prick-test-to-predict-oral-food-challenge-positivity-in-children-with-cow-s-milk-allergy-131432>

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

- ANNEXE 1. Caractéristiques chimiques principales des protéines du lait de vache.
- ANNEXE 2. Les principaux médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité de type I (IgE-médiée) et l'anaphylaxie.
- ANNEXE 3. Classification des réactions allergiques systémiques actualisée selon L'Organisation mondiale d'allergie (WAO).
- ANNEXE 4. Recommandations internationales actuelles sur les régimes d'éviction chez les mères allaitantes des nourrissons présentant une APLV médiée par les IgE.
- ANNEXE 5. Ingrédients et aliments à éviter en cas d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV).
- ANNEXE 6. Histoire naturelle de l'APLV IgE-médiée dans des différentes études publiées.
- ANNEXE 7. Observation médicale en allergologie (Fiche technique N°1).
- ANNEXE 8. Fiche de recueil des données à l'inclusion (Fiche technique N° 2).
- ANNEXE 9. Protocole test de provocation orale au LV (Fiche technique N° 3).
- ANNEXE 10. Consentement pour TPO au lait de vache.
- ANNEXE 11. Prise en charge d'un accident allergique suite à un TPO (Fiche technique N° 4).
- ANNEXE 12. Conduite à tenir devant un accident allergique suite à un TPO (Fiche technique N° 6).
- ANNEXE 13. Feuille de surveillance du TPO au PLV.
- ANNEXE 14. Éducation thérapeutique (Comment utiliser un stylo d'adrénaline) (Fiche technique 7).
- ANNEXE 15. Régime sans PLV pour nourrissons et enfants.

Annexe 1.

Caractéristiques chimiques principales des protéines du lait de vache (50,90,96).

Fraction	Protéine	Allergène	[] g/L	Pr- totale (%)	PM (kDa)	Nombres d'aa
Caséine			30	80		
	Alpha s1- caséine	Bos d 8	12-15	29	23,6	199
	Alpha s2 - caséine		3-4	8	25,2	207
	Beta-caséine		9-11	27	24,0	209
	Gamma 1 caséine		1-2	6	20.6	180
	Gamma 2 caséine				11.8	104
	Gamma 3 caséine			11.6	102	
	Kappa-caséine		3-4	10	19.0	169
Lactosérum			5.0	20		
	Alpha - lactalbumine	Bos d 4	1-1.5	5	14.2	123
	Beta- lactoglobuline	Bos d 5	3-4	10	18,3	162
	Immunoglobuline	Bos d 7	0.6-1.0	3	160.0	-
	Bovine sérum albumine	Bos d 6	0.1-0.4	1	67.0	583
	Lactoferrine		0.09	Traces	800.0	703
Protéines Totales			36,0	100		

PM : Poids moléculaire. **aa** : Acides aminés. [] : Concentration

Annexe 2. Les principaux médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité de type I (IgE-médiée) et l'anaphylaxie (2,89,100).

Médiateurs	Type	Cellule source principale	Délai d'action	Effets cliniques
Histamine (Rôle majeur dans l'anaphylaxie)	Préformé	Mastocyte Basophile	Immédiat (Demi-vie 30 mn)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la perméabilité vasculaire - Prurit - Augmentation des sécrétions glandulaires.
Tryptases (Marqueur biologique de dégranulation mastocytaire)	Préformé	Mastocyte	Immédiat (Pic sérique 60 à 90 minutes)	<ul style="list-style-type: none"> - Angioœdème - Potentialise la bronchoconstriction induite par l'histamine.
Facteur d'activation des plaquettes (PAF) (Impliqué dans la sévérité de l'anaphylaxie)	Néoformé	Mastocyte Basophile	Précoce (5-30 min)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension - Bronchoconstriction - Agrégation plaquettaire - Chimiotaxie/dégranulation des éosinophiles et des neutrophiles
Prostaglandines D2 (PGD2) (Renforcent la libération d'histamine par les basophiles)	Néoformé	Mastocyte	Précoce (5-30 min)	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchoconstriction - Vasodilatation périphérique - Vasoconstriction des artères coronaires et pulmonaires, - Recrutement des basophiles, éosinophiles, cellules dendritiques et Th2
Leucotriènes (Très puissants 1000 x plus que l'histamine sur les bronches)	Néoformé	Mastocyte Basophile Éosinophile	(5-30 mn) Action plus lente	<ul style="list-style-type: none"> - Broncho-constriction - Sécrétion de mucus - Augmentation de la perméabilité vasculaire - Recrutement des cellules inflammatoires allergiques - Modulation des cytokines pro-inflammatoires
Interleukines IL4, IL13.... (Jouent un rôle clé dans la chronicité et la sensibilisation)	Néoformés	Mastocyte Lymphocyte (Th2)	Tardif (heures)	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de la production d'IgE
Cytokine TNF- α (Marqueur de gravité dans l'anaphylaxie sévère)	Pré et néoformé	Mastocyte	Immédiat Tardif	<ul style="list-style-type: none"> - Facilitant la migration des cellules immunitaires. - Augmente l'hyperréactivité bronchique. - Augmente la perméabilité vasculaire.

Annexe 3. Classification des réactions allergiques systémiques actualisée selon l'Organisation mondiale d'allergie (WAO) (113).

Grades	Critères	Signes/Symptômes
Absence d'anaphylaxie		
Grade I (Réaction légère, isolée)	Symptômes légers et transitoires d'un seul système (Durée < 20 min)	Cutané: urticaire localisée, érythème limité, prurit, œdème localisé (hors lèvres/langue). Respiratoire supérieur: éternuements, rhinorrhée, picotement nasal, toux. Digestif: nausée, douleur abdominale modérée. Autres: rougeur conjonctivale sans prurit.
Grade II (Réaction modérée)	≥ 1 symptôme modéré, ≥ 2 systèmes impliqués (Durée > 20 min)	Cutané: urticaire généralisée ou érythème (> 50 % de la surface corporelle), prurit persistant, angio-œdème (hors lèvres/langue) et/ou Digestif: douleurs abdominales ≥ à 20 mn, Vomissement, diarrhée.
Présence d'anaphylaxie		
Grade III (Atteinte modérée d'organe vital)	≥ 1 symptôme sévère d'un système	Respiratoire inférieur : bronchospasme (sifflements, dyspnée) répondant au traitement de première intention et/ou Laryngé : toux aboyante, Stridor, enrouement de la voix, odynophagie ≥20 mn et/ou Digestif + cutané : vomissements ou douleur abdominale sévères + urticaire ou angioœdème. Autres : douleurs pelviennes.
Grade VI (Atteinte sévère d'un organe vital)	≥ 1 symptôme mettant en jeu le pronostic vital.	Respiratoire : bronchospasme sévère ne répondant pas à 2 doses d'adrénaline, stridor sévère avec détresse et/ou Cardiovasculaire : hypotension avec défaillance d'organe (syncope, collapsus), chute de la PA >30 %, PA systolique basse selon l'âge et/ou Neurologique : score de Glasgow ≤ 13
Grade V (État critique ou arrêt vital)	Symptômes extrêmes engageant le pronostic vital immédiat.	Respiratoire : arrêt respiratoire, ventilation assistée requise et/ou Cardiovasculaire : choc anaphylactique (nécessité de vasopresseurs IV), arrêt cardiaque

Annexe 4.

Recommandations internationales actuelles sur les régimes d'éviction chez les mères allaitantes des nourrissons présentant une APLV médiée par les IgE.

Lignes directrices (Recommandations)	Année de Publication	Recommandations (Les nourrissons allaités au sein)
Recommandations de la BSACI (Société britannique d'allergologie et d'immunologie clinique)(4).	2014	L'allaitement maternel sans restriction alimentaire en produits laitiers pour la mère, sauf si le nourrisson présente des symptômes pendant l'allaitement.
Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie(147)	2018	Allaitement maternel avec exclusion des produits laitiers du régime alimentaire de la mère.
DRACMA (Organisation mondiale d'allergie)(150)	2023	<p>Une éviction maternelle des produits laitiers pendant 2 à 4 semaines est conseillée dans les situations suivantes :</p> <p>APLV IgE-médiée chez un nourrisson allaité exclusivement.</p> <p>Eczéma/dermatite atopique modéré à sévère ne répondant pas aux corticoïdes topiques chez un nourrisson sensibilisés aux protéines de lait de vache.</p>
ESPGHAN (Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques) (12)	2024	Des restrictions alimentaires chez les mères allaitantes ne sont généralement pas nécessaires. Un allaitement maternel associé à un régime d'éviction des produits laitiers chez la mère peut être envisagé pour une durée de 2 à 4 semaines.

Annexe 5.

Ingrédients et aliments à éviter en cas d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV)
(146).

Ingrédients contenant du lait (Présence certaine)	Ingrédients qui peuvent contenir du lait (Présence incertaine)
<ul style="list-style-type: none"> - Beurre, matière grasse de beurre, huile de beurre, acide butyrique, esters de beurre, Babeurre (lait battu) - Caséine, Hydrolysate de caséine, Caséinates, Caséine présure. - Fromage, Fromage blanc. - Crème, Crème dessert, Crème moitié-moitié. - Crème aigre, solides de crème aigre. - Caillé. - Diacétyle. - Ghee (beurre clarifié). - Lactalbumine, phosphate de lactalbumine. - Lactoferrine, Lactose, Lactulose. - Lait (sous toutes ses formes : concentré, dérivés, en poudre, évaporé, lait de chèvre ou d'autres animaux, écrémé, demi-écrémé, malté, matière grasse laitière, non écrémé, en poudre, en protéines, écrémé, en solides, entier). - Petit-lait (sous toutes ses formes). - Hydrolysate de protéines de lait et petit-lait. - Yaourt. - Entremets lactés (pudding). - Solides de lait fermenté. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arôme artificiel de beurre. - Produits de boulangerie. - Bonbons au caramel. - Chocolat. - Cultures lactiques (ferments lactiques) et autres cultures bactériennes. - Charcuterie, hot-dogs et saucisses : peuvent contenir de la caséine (protéine de lait) ou par contamination croisée. - Margarine. - Produits dits « non laitiers » : contiennent en réalité de la caséine. - Nougat. - Crustacés : parfois trempés dans du lait pour atténuer l'odeur de poisson. - Thon en conserve : certaines marques ajoutent de la caséine. - Produits de substitution au lait (à base de soja, de noix ou de riz) : risque de contamination croisée. - Restaurants : certains ajoutent du beurre sur les steaks grillés pour rehausser le goût. - Certains médicaments peuvent contenir des excipients dérivés du lait de vache.

Annexe 6

Histoire naturelle de l'APLV IgE-médiée dans différentes études publiées.

Auteur/ Année	N	Type d'étude	Age d'acquisition de tolérance	Autres maladies allergiques associées
Saarinen, (17) (Finlande 2005)	86/118	Prospective	64 enfants (74 %) à 5 ans	Asthme (31%) RCA (66 %) DA (81 %) Œuf (73%)
Skripak, (173) (USA 2007)	807	Rétrospective	5 % à 4 ans 21 % avant 8 ans 37 % avant 12 ans 55 % avant 16 ans	Asthme (49 %) RA (40%) Eczéma (71%)
Wood, (245) (USA 2013)	293	Prospective	53% avant 6 ans	AA (39,9 %) Asthme et/ou RCA (12,6%)
Yavuz,(264) (Turquie 2013)	148	Rétrospective	43,9 % avant 2 ans. 31,8 % 2 à 4 ans 12,1 % 4 à 6 ans 12,1 % après 6 ans.	DA (53%)
Schoemaker,(5) (Europe 2015)	55	Prospective	57% à 2 ans	/
Petritz (172) (Argentine 2017)	66	Rétrospective	54,5 % à 2 ans	59,7%
Koike, (219) (Japon 2018)	92	Rétrospective	32,6 % à 3 ans 64,1 % à 5 ans 84,8 % à 6 ans	/
Trujillo,(222) (Espagne, 2024)	200/371	Rétrospective	61% avant 3 ans	DA 61% SVI 47.5% RA 19.5% AA 39.5%

DA : dermatite atopique. **RCA** : rhino-conjonctivite allergique. **AA** : allergie alimentaire. **SVI** : sifflement virro-induit. **LV** : lait de vache. **IgEs** : IgE spécifiques. **PTLV** : prick test lait de vache

Annexe 7

Fiche technique N° 1
Observation médicale

- Numéro :
- Date de recrutement :
- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Sexe :
- Adresse :
- Numéro de téléphone :
- Fratrie :

ANTECEDENTS PHYSIOLOGIQUES :

- Grossesse :
- Terme :
- Voie d'accouchement : VB VH
- Allaitement maternel : Oui Non
- Laits infantile: First buttle killer
 - Avec le sein
 - D'emblée lait de vache
- Vaccination :
- Vitamine D :

ANTECEDENTS MEDICAUX :

- Allergie alimentaire
- VMS chronique
- Autres :

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Consanguinité : Non Oui (..... °)
- Atopie familiale : Non Oui (mère, père, frère, GP, GM, cousin)

ENVIRONNEMENT :

- Tabagisme passif : Non Oui
- Habitat : ensoleillement Moisissures Humidité
- Animaux domestiques : Oui Non
- Plantes : Oui Non

HISTOIRE CLINIQUE :

- Début des symptômes :
- Délai entre l'introduction du lait de vache et les symptômes constatés :
- Le numéro de biberon ou le type d'aliment à partir duquel les symptômes ont commencé :

EXPRESSION CLINIQUE :

✓ Signes respiratoires :

- Rhinite :
- Stridor :
- conjonctivite
- Toux :
- Wheezing
- Dyspnée sifflante

✓ Signes cutanés :

- Syndrome oral (angio-œdème lèvres, langue, voile du palais)
- urticaire aigue :
- Angioœdèmes : (paupières, visage, lèvres)
- Eruption cutané MP
- Prurit :
- Eczéma

✓ Signes systémiques :

- Malaise PCM Hypotonie Hypotension :
- Bradycardie Tachycardie Arrêt cardio-respiratoire :

✓ Anaphylaxie digestive :

- VMS en jet :
- Diarrhée aigue profuse :
- Coliques sévères
- Dysphagie

EXAMEN CLINIQUE LORS DU DIAGNOSTIC :

- Poids : Taille :
- CCM :
- Etat d'hydratation :
- Examen physique :
- Hospitalisation : oui Non
- Conduite en urgence :

MESURES PRISES PAR LES PARENTS ET/OU MEDECINS TRAITANTS DEVANT CES SYMPTOMES :

- Changement de lait : Non Oui Si oui
 - Allaitement maternel
 - Marque
 - Sans lactose
 - Anti diarrhéique
- Régime sans PLV sans diagnostic
- Remplacement de lait : Non Oui Si oui par quoi :
 - Lait de chèvre
 - Eau bouille de riz

- I. Le / / :
- II. Le / / :
- III. Le / / :
- IV. Le / / :

- Tests de provocations :
- Carences :
- Autres allergies associées :

Test de provocation orale :

- Date :
- Age :
- Type d'APLV :
- Type de test : Thérapeutique Diagnostic ITO
- Lieu :
- AC anti-PLV au cours du test :
- Prick test au LV au cours du test :
- Bilan nutritionnel :
- Type de lait testé :
- Schéma d'introduction :
- Incidents :
- Résultats :
- Suites du TPO à domicile :

J3

J7

J30

Annexe 8

Fiche technique N° 2

Fiche de recueil des données à l'inclusion

Caractéristiques générales de la population étudiée :	
I. Nom/Prénom	
II. Répartition selon le mode de recrutement des malades	Rétrospective/prospective
III. Date de recrutement
IV. Origine géographique	Wilaya d'origine
V. Age	En mois
VI. Sexe	Masculin/Féminin
VII. Données physiologiques :	
a. Consanguinité :	OUI/NON
b. Rang de naissance :	Le de
c. Terme :	A terme/ Prématurité /Post terme
d. Voie d'accouchement :	Voie Naturelle / Césarienne
e. Premier Biberon sensibilisateur à la maternité :	Non/Oui
Si Oui	Premier Biberon/2 /plusieurs
f. Allaitement maternel :	
Si Oui :	OUI/NON
- Exclusif	OUI/NON
- Associé régulièrement à un supplément de lait maternisé	OUI/NON
- Associé irrégulièrement à un supplément de lait maternisé	OUI/NON
g. Age du Sevrage :	En mois
h. Vitamine D :	A 1 mois/6mois/12 mois/....
i. Vaccination correcte :	OUI/NON
j. Age de la Diversification :	En mois
VIII. ANTCD familiaux d'atopie	
Si Oui	OUI/NON
- Père	OUI/NON
- Mère	OUI/NON
- Les 2 Parents	OUI/NON
- Frères et sœurs	OUI/NON
- Les 2 parents avec au moins un frère ou une sœur	OUI/NON
- Autres membres de la famille	OUI/NON
Pathologies atopiques chez les membres de la famille de nos patients :	OUI/NON

<ul style="list-style-type: none"> - APLV - Asthme bronchique - Rhino-conjonctivite allergique - Autres allergies alimentaires - Allergie médicamenteuse. - Eczéma <p>IX. ANTC D personnels d'atopie ou d'allergie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dermatite atopique - Rhino-conjonctivite allergique - Sifflement virro-induit - Autres allergies alimentaires - Allergie médicamenteuse <p>X. Habitat :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maison - Humidité - Ensoleillement - Tabagisme parental et passif - Animaux domestiques - Plantes/Arbres <p>Caractéristiques cliniques de la population étudiée</p>	<p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>Appartement /Maison OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p>
<p>XI. Age moyen lors de la l'apparition des premiers symptômes :</p> <p>XII. L'aliment qui a causé l'accident allergique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pendant l'allaitement exclusif - Lait maternisé - Lait entier - Produit laitier fermenté <p>XIII. Nombres d'exposition avant l'apparition des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une exposition - Deux expositions - Plus <p>XIV. Délai d'apparition des manifestations cliniques par rapport à la prise de lait de vache</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immédiatement (quelques minutes) - Avant 1 heure. - 1 à 2 h - Après 2 heures <p>XV. Manifestations cliniques initiales :</p> <p>a. Cutanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prurit 	<p>En mois</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Urticaire aigue généralisée - Urticaire aigue localisée - Erythème cutané - Angio-oedème - Eczéma b. Digestives : - Syndrome oral - Douleur abdominale aigue - Vomissement aigu - Diarrhée aigue - Gastro-entéropathie à éosinophiles c. Respiratoires : - Rhino-conjonctivite - Toux - Dysphonie/Stridor - Wheezing - Dyspnée sifflante/ dyspnée laryngée d. Signes systémiques : - Tachycardie - Bradycardie - Hypotension - Arrêt cardio-respiratoire e. Association de symptômes (au moins 2 organes cibles) : - 02 Organes - Plus de 2 f. Niveau de gravité clinique selon la WAO : - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4 Prise en charge du premier accident allergique initial : - Disparition spontanée des symptômes - Recours aux urgences pédiatriques - Hospitalisation à l'HDJ 	<p>OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p>
<p>Caractéristiques immuno-allergiques des patients :</p>	<p>Technique au laboratoire</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'IgE spécifiques anti-PLV initial - Taux d'IgE spécifiques anti-Caséine - Taux d'IgE spécifiques anti alfa-lactalbumine - Taux d'IgE spécifiques anti bêta-lactoglobuline - Taux d'IgE spécifiques anti-albumine 	<p>En KU/L</p>

<p>- Diamètre initial de la papule du PTLV avec le lait frais - Test de provocation ou introduction accidentelle ou intentionnelle des produits laitiers :</p>	<p>En MM OUI/NON</p>
<p>Diagnostic positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histoire clinique + AC anti-PLV positif - Histoire clinique + PTLV positif - Histoire clinique + AC anti-PLV positif+ PTLV positif - Histoire clinique +AC anti-PLV+PTLV+TPO / ingestion accidentelle /ingestion intentionnelle. - Histoire clinique +AC anti-PLV+TPO / ingestion accidentelle /ingestion intentionnelle - Histoire clinique +PTLV+TPO / ingestion accidentelle /ingestion intentionnelle - Histoire clinique + TPO <p>Age moyen lors du diagnostic :</p>	<p>A B C D E F G</p> <p>En mois</p>
<p>La prise en charge :</p>	
<p>Avant la diversification :</p> <p>Allaitement maternel Si oui</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régime d'exclusion chez la mère - Exclusif - Associé à un lait de régime <p>Hhydrolysats poussés de protéines de lait de vache caséine Hydrolysats poussés de protéines de lait de vache lactosérum Hydrolysats poussés de protéines de riz Préparation à base d'acides aminés Les préparations à base de protéines de soja</p> <p>Après la diversification :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age de la diversification : - Acceptabilité du régime : - Supplémentation médicamenteuse <p>Si oui, calcium ou fer ou Vit D</p> <p>Contenu de la trousse d'urgence :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Un antihistaminique en sirop. o Un corticoïde en gouttes. o Corticoïdes topiques o Ventoline spray. o Adrénaline stylo auto-injecteur. 	<p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>En mois OUI/NON OUI/NON</p> <p>1 2 3 4 5</p>

Evolution	
<p>- Durée moyenne du suivi : - Réaction allergique croisée avec le lait de chèvre : - Réaction allergique au soja : - Réaction allergique à l'hydrolysate extensif au LV</p> <p>- Paramètres anthropométriques :</p> <p>Poids au moment du diagnostic Taille au moment du diagnostic Rapport poids/poids par rapport à l'âge</p> <p>Poids à 6 mois du régime sans PLV Taille à 6 mois du régime sans PLV Rapport poids/poids par rapport à l'âge à 6 mois du régime</p> <p>Poids à 12 mois du régime sans PLV Taille à 12 mois du régime sans PLV Rapport poids/poids par rapport à l'âge à 12 mois du régime</p> <p>Poids à 24 mois du régime sans PLV Taille à 24 mois du régime sans PLV Rapport poids/poids par rapport à l'âge à 24 mois du régime</p> <p>Poids à 36 mois du régime sans PLV Taille à 36 mois du régime sans PLV Rapport poids/poids par rapport à l'âge à 36 mois du régime</p> <p>Carences nutritionnelles au moment du diagnostic : Calcium 25 oh vit D Ferritinémie</p> <p>Carences nutritionnelles à 12 mois du régime sans PLV : Calcium 25 oh vit D Ferritinémie</p> <p>Carences nutritionnelles à 24 mois du régime sans PLV : Calcium à 25 oh vit D Ferritinémie</p> <p>Carences nutritionnelles à 36 mois du régime sans PLV : Calcium à 25 oh vit D Ferritinémie</p> <p>Ingestion accidentelle ou intentionnelle : Si oui ,gravité : Prise en charge de l'accident allergique à domicile : - Antihistaminique</p>	<p>En mois OUI/NON/NT OUI/NON/NT OUI/NON</p> <p>En Kg En Cm En (%)</p> <p>En Kg En Cm En (%)</p> <p>En Kg En Cm En (%)</p> <p>En Kg En Cm En (%)</p> <p>En Kg En Cm En (%)</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p> <p>OUI/NON L ,M ,S 1</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Corticothérapie par voie orale - Anti histaminique + Corticoïdes - B2 mimétiques - Corticoïdes topiques - Adrénaline injectable (stylo) 	<p>2 3 4 5 6</p>
<p>Cinétique des AC anti-PLV et des PTLV :</p> <p>Taux initial 12 mois 18 mois, 24 mois 36 mois</p> <p>L'évolution de la taille de la papule du PTLV Taille initiale A 12 mois A 18 mois A 24 mois A 36 mois</p>	<p>En KU/L</p> <p>En Mm</p>
<p>Autres allergies ou sensibilisations associées et âge du début</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilisation aux trophallergènes : - Allergie alimentaire vraie : <p>Œuf Fruit à coque Poisson Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthme bronchique d'apparition secondaire ou épisodes de dyspnée expiratoire sifflante : - Rhinite allergique : - Conjonctivite allergique : - Sensibilisation aux pneumallergènes : - Eczéma 	<p>0 – 1 à quoi Oui/Non 0 1 2 3 OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON OUI/NON</p>
<p>Test de provocation orale :</p>	
<p>Age du test</p> <p>AC anti-PLV avant le test La taille de la papule du PTLV avant le test : Résultats : Si positif : Dose cumulée réactogène : Manifestations cliniques au cours du test :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cutanées - ORL - Respiratoires - Digestives - Systémiques <p>La gravité des manifestations cliniques</p>	<p>En mois</p> <p>En KU/L En Mm 0/1 En Ml</p> <p>L /M/S</p>

<p>Conduite à tenir devant un accident allergique au cours du test</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique - Corticothérapie - Antihistaminique + Corticoïdes par voie orale - Dermocorticoïdes - Nébulisation de bêta2 mimétiques - Nébulisation d'adrénaline - Injection d'adrénaline en IM - Remplissage par du SSI à 9/1000 - Autres mesures <p>Suites du TPO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuite du régime - Réintroduction à domicile <p>Si oui</p> <p>Incidents au cours de la réintroduction du LV :</p> <p>Pas d'incidents</p> <p>Dégouts</p> <p>Troubles digestives</p> <p>Autres</p> <p>Age de l'acquisition de tolérance :</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>Facteurs de persistance d'allergie :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Âge au cours de la première consultation - Sexe - Taux initial d'IgE spécifiques à la caséine et/ou la papule du PTLV au moment du diagnostic - Age de l'enfant - Symptômes au début de la maladie - ANTCD personnels d'atopie ou d'allergie - ANTCD familiaux d'atopie ou d'allergie - Allergie à l'hydrolysate - Asthme bronchique - Autres allergies alimentaires - Allaitement maternel exclusif - Tabagisme parental : 	<p>En mois</p> <p>M/F</p> <p>En KU/L ET Mm</p> <p>En mois</p> <p>L/M/S</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p> <p>OUI/NON</p>

Annexe 9
Fiche technique N° 3
Protocole test de provocation orale au LV

TEST DE PROVOCATION ORALE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

Nom / Prénom :

Date de naissance :

Poids :

Taille :

Type de TPO : ouvert

Type de lait : CRU

Dilution d'un biberon normal 1 cam / 30 cc d'eau

- ✓ Admission
- ✓ Abord veineux solide
- ✓ Consentement éclairé signé des parents.
- ✓ Chariot d'urgence : (Adrénaline, Corticoïde, Salbutamol, Antihistaminiques, SSI 9 %
Saturomètre, tensiomètre, nébuliseur, source d'oxygène, stéthoscope, lampe, abaisse-
langue, unité proche de réanimation...)

Méthode rush

Quantité de lait à ingérer chaque 15 à 20 mn	Observations
<ul style="list-style-type: none"> ▪ à..... : 03 gouttes de lait dans la Comissure labiale. ▪à.....: 01 gouttes à avaler. ▪à.....: 05 gouttes à avaler. ▪à.....: 10 gouttes à avaler. ▪à.....: 02 cc à avaler. ▪à.....: 05 cc à avaler. ▪à.....: 10 cc à avaler. ▪à.....: 20 cc à avaler. ▪à.....: 50 cc à avaler. ▪à.....: 100 cc à avaler. ▪à.....: 150 cc à avaler. (Facultatif) 	

Conduites au cours du test :

- ✓ En cas de réaction légère et transitoire : démangeaison de la gorge et/ou la langue, rhinite légère et/ou conjonctivite, urticaire légère, douleur abdominale légère le test doit être poursuivi en retardant légèrement l'heure de la prochaine dose ou en répétant la même dose.
- ✓ Dans le cas où les symptômes sont persistants et/ou sévères (urticaire sévère, douleur gastrique persistante ou vomissements importants, crise d'asthme, hypotension le test doit être interrompu.
- ✓ Selon les résultats du TPO on distingue :
 - Test positif : présence d'une réaction qui impose l'arrêt du test.
 - Test suspendu : si l'enfant est fatigué ou non coopérant.
 - Test négatif : atteinte de la dose maximale sans réaction
- ✓ Surveillance stricte 03 heures après la dernière dose. Si TPO réussit, dès le lendemain : 100 ml/j pendant 07 jours puis régime alimentaire normal
- ✓ Dose cumulée tolérée

Annexe 10
Consentement pour TPO au lait de vache

Service de pédiatrie B CHUC

Constantine le/...../.....

Médecin chef : PR BOUHDJILA.R

CONSENTEMENT POUR UN TEST DE PROVOCATION ORALE

AU LAIT DE VACHE

Je soussigné, représentant légal,

La mère :

Nom.....Prénom

Le père : NomPrénom

L'enfant

Né le

Atteste avoir été informé par le docteurdes modalités
du test de provocation orale, des risques et des bénéfices pour mon enfant lors de ce test.

En conséquence, je donne mon accord à la pratique de cet acte.

Tuteur légal :

Signature :

NCN ou PC :

CONSTANTINE LE :/...../.....

MEDECIN TRAITANT

Annexe 11
Fiche technique N° 4
Prise en charge d'un accident allergique suite à un TPO

CONDUITE À TENIR DEVANT UN ACCIDENT ALLERGIQUE AIGU SUITE À L'INTRODUCTION DE PLV

CONSTANTINE LE

Nom :

Prénom :

Age :

Poids :

1. Arrêt du test +++

2. CAT :

2.1. Signes mineurs : (urticaire aiguë, angioœdème, rhinite, conjonctivite)

- Antihistaminique : 01 dose en fonction de l'âge.
- +/- HHC 05 mg/kg en IVD renouvelable.

2.2. VMS : antiémétique, sucre mouillé.

2.3. Crise d'asthme :

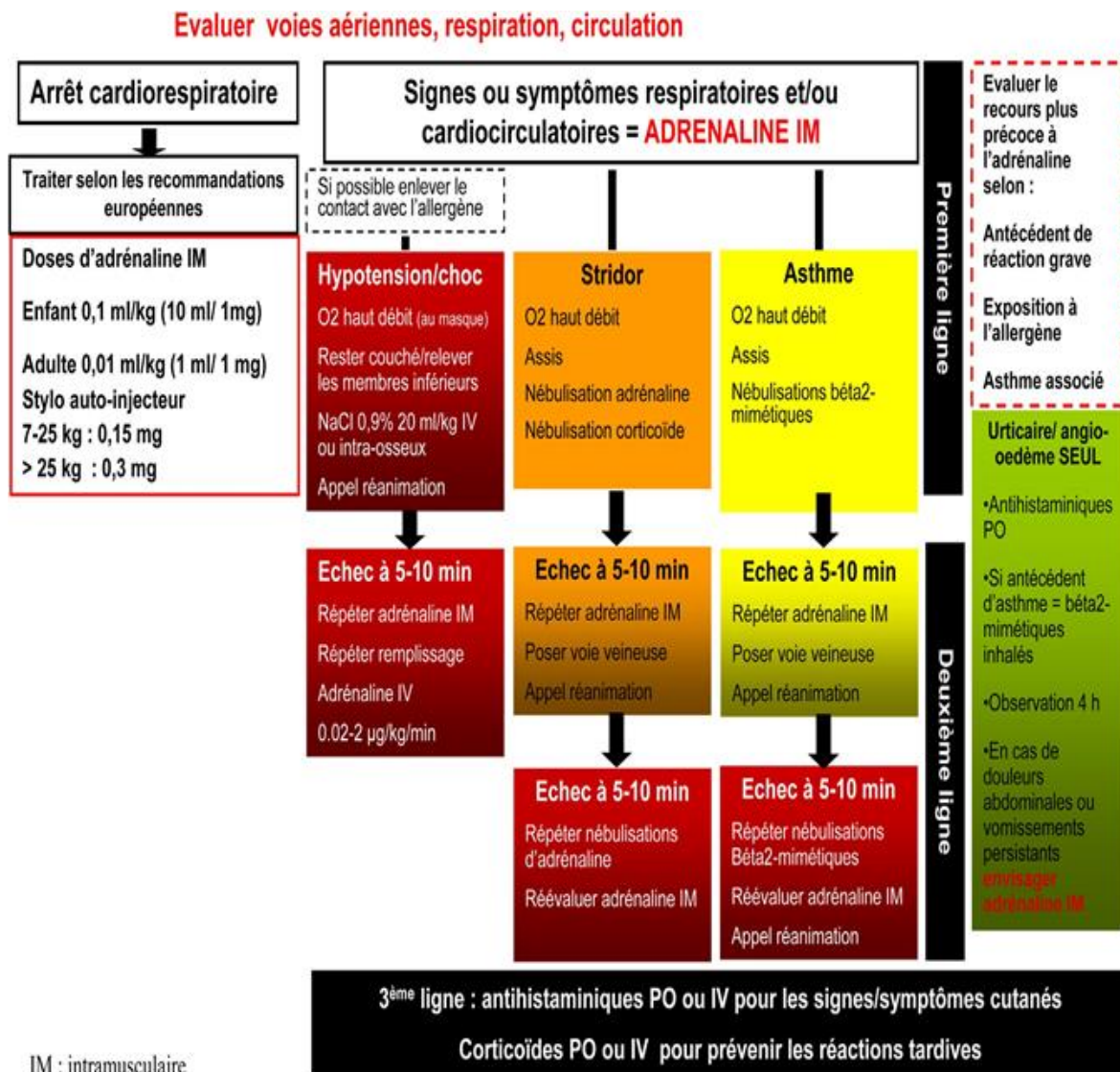
- Nébulisations de SALBUTAMOL 0,03 cc/kg (max 1 cc) dans 04 cc de SSI à 0,9% (cc) renouvelable .
- Hémisuccinate d'hydrocortisone (HHC) à 05 mg/kg en IVD (mg) renouvelable.

2.4. Réaction grave (Choc anaphylactique, signes touchants au moins 02 organes ; malaise).

- Position couchée.
- Jambes surélevées.
- O2 thérapie.
- ADRENALINE 0,01 mg/kg en IM face antérieure de la cuisse max 0,5 mg, renouvelable après 05 à 10 mn
- HHC 05 mg/kg/dose (mg) en IVD renouvelable.
- Antihistaminique.
- Si hypotension SSI à 9/1000 20 cc/kg en 20 mn.
- Si aggravation : appel réanimation

Annexe 12
Fiche technique N° 6
Conduite à tenir devant un accident allergique suite à un TPO

Algorithme de traitement de l'anaphylaxie selon les recommandations Européennes



IM : intramusculaire

IV : intraveineux

PO : peros

O2 : oxygénothérapie

D'après Muraro A, et al. [39] avec son aimable autorisation.

Annexe 13
Feuille de surveillance du TPO au PLV

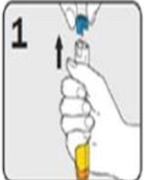


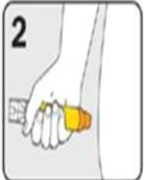


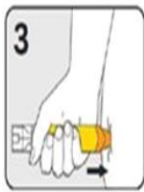


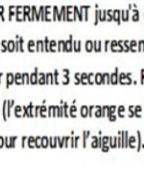



NOM/PRÉNOM
ÂGE :

CONSTANTINE LE / /

FICHE DE SURVEILLANCE D'UN TEST DE PROVOCATION ORALE AU LAIT DE VACHE
--

Heure	FC	FR	TA	POUMON	ORL	PEAU	DIJESTIF

Annexe 14
Fiche technique 7
Éducation thérapeutique (Comment utiliser un stylo d'adrénaline)

<p align="center">Comment utiliser EpiPen®</p> <p align="center">Auto-injecteurs (épinéphrine) adrénaline</p>	<p align="center">Comment utiliser Jext®</p> <p align="center">Auto-injecteurs (épinéphrine) adrénaline</p>	<p align="center">Comment utiliser Anapen®</p> <p align="center">Auto-injecteurs (épinéphrine) adrénaline</p>
<p align="center">1</p>  <p align="center">Prendre l'EpiPen® et RETIRER LE CAPUCHON DE SÉCURITÉ BLEU EN LE TIRANT PAR LE HAUT</p>	<p align="center">1</p>  <p align="center">Tenir l'injecteur Jext® dans la main dominante, le pouce le plus proche possible du bouchon jaune.</p>	<p align="center">1</p>  <p align="center">ENLEVER LE BOUCHON NOIR PROTECTEUR DE L'AIGUILLE</p>
<p align="center">2</p>  <p align="center">Maintenir la jambe immobile et PLACER L'EXTREMITÉ ORANGE contre la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°)</p>	<p align="center">2</p>  <p align="center">Retirer le bouchon jaune avec l'autre main.</p>	<p align="center">2</p>  <p align="center">ENLEVER LE BOUCHON GRIS DE SÉCURITÉ du bouton rouge</p>
<p align="center">3</p>  <p align="center">ENFONCER FERMEMENT jusqu'à ce qu'un déclic soit entendu ou ressenti et maintenir pendant 3 secondes. RETIRER l'EpiPen® (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille).</p>	<p align="center">3</p>  <p align="center">Placer l'extrémité noire de l'injecteur contre la face extérieure de la cuisse, en tenant l'injecteur à angle droit (90°) de la cuisse.</p>	<p align="center">3</p>  <p align="center">APPUYER L'EXTREMITÉ DE L'AIGUILLE FERMEMENT sur la face externe de la cuisse à angle droit (90°)</p>
<p align="center">4</p>  <p align="center">L'extrémité noire s'étire automatiquement pour recouvrir l'aiguille.</p>	<p align="center">4</p>  <p align="center">Presser fermement l'extrémité noire contre l'extérieur de la cuisse jusqu'à entendre le déclic confirmant le début de l'injection et maintenir en position. 10 secondes, puis le retirer.</p>	<p align="center">4</p>  <p align="center">APPUYER SUR LE BOUTON ROUGE jusqu'à entendre un « clic ». Maintenir pendant 10 secondes.</p>
		<p align="center">6</p>  <p align="center">Après l'injection, l'aiguille dépasse du dispositif. Pour la recouvrir, replacer la partie large du bouchon noir protecteur de l'aiguille en l'enclenchant sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur.</p>



Annexe 15

RÉGIME SANS PLV POUR NOURRISSONS ET ENFANTS

المركز الاستشفائي الجامعي بن باديس المركز الاستشفائي الجامعي بن باديس قسنطينة

مصلحة طب الأطفال ب

العمر:

الاسم:

الوزن:

اللقب:

الدليل الغذائي لحساسية بروتين حليب البقر:

الأغذية الممنوعة:	الأغذية المسموحة:	الأغذية:
<ul style="list-style-type: none"> • كل أنواع الحليب • ياوورت, بوتي سويس, الأجبان, كرام ديسار • شانتيي, كريمة طازجة 	<ul style="list-style-type: none"> • حليب الأم • حليب الأرز • حليب الصويا بعد الاستشارة الطبية 	<ul style="list-style-type: none"> • الحليب و مشتقاته
<ul style="list-style-type: none"> • فريئة الأطفال بالحليب 	<ul style="list-style-type: none"> • حليب الحمية 	<ul style="list-style-type: none"> • منتجات الحمية
<ul style="list-style-type: none"> • جميع اللحوم المعلبة/ لحم البقر إذا تسبب في نفس أعراض حساسية الحليب • بودة البيض • الكاشير, المرقاز 	<ul style="list-style-type: none"> • جميع أنواع اللحوم • جميع أنواع السمك • البيض 	<ul style="list-style-type: none"> • المنتجات الحيوانية
<ul style="list-style-type: none"> • البطاطا المرحية المعلبة • جميع أنواع البسكويت • بريوش و خبز بالحليب 	<ul style="list-style-type: none"> • الخبز(دون حليب), البطاطا, أرز, • فريئة, سميد, شعير, الشوفان, الذرة, • نشاء 	<ul style="list-style-type: none"> • النشويات
<ul style="list-style-type: none"> • الخضر المعلبة • الجلبانة المعلبة • مهروس الخضر 	<ul style="list-style-type: none"> • جميع أنواع الخضر • جميع أنواع الحبوب الجافة • الجلبانة 	<ul style="list-style-type: none"> • الخضر الخضراء و الجافة
<ul style="list-style-type: none"> • الفواكه المعلبة • مهروس الفواكه 	<ul style="list-style-type: none"> • جميع أنواع الفواكه 	<ul style="list-style-type: none"> • الفواكه
<ul style="list-style-type: none"> • زبدة البقر و المارجرين • كريمة طازجة 	<ul style="list-style-type: none"> • جميع أنواع الزيوت النباتية 	<ul style="list-style-type: none"> • المواد الدهنية
<ul style="list-style-type: none"> • بودة الشوكولاتة • شوكولاتة بالحليب • الأيس كريم • الحلويات و المرطبات 	<ul style="list-style-type: none"> • سكر • كاكاو, جولي, عسل, شوكولاتة • سوداء, حلويات المنزل دون حليب 	<ul style="list-style-type: none"> • الحلوى و الحلويات

• كل أنواع الحلوى و البسكويت		
• العصائر بالحليب • بودرة العصائر • نسكافيه	• ماء و العصائر	المشروبات
• صلصة معلبة	• التوابل, ملح • خميرة الخبز	أخرى

يجب تجنب جميع الأغذية التجارية التي تحتوي في مكوناتها على المصطلحات التالية:

- حليب Lait
- بروتين الحليب Protéine De Lait
- بروتين مستحلب Protéine Lactée
- لبن Petit Lait
- خثرة الحليب Coagulum
- مصل الحليب Lactosérum
- لاكتوبروتين Lactoprotéine
- لاكتوالبومين Lactoglobuline
- بروتين مصل الحليب Protéine De Lactosérum
- نشاطات حليبية Lactifs
- كازيين Caséine
- كازينات Caséinate
- لاكتالبومين Lactalbumine
- لاكتوز Lactose
- مارجرين Margarine
- زبدة Beurre
- كريمة Crème
- ياورت Yaourt
- جبن Fromage
- بروتين حيواني Protéine Animale

M.KARBOUA

DIÉTÉTICIENNE DE PÉDIATRIE B CHU CONSTANTINE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE CONSTANTINE

PÉDIATRIE « B »

Constantine : Le

Nom :

Age :

Prénom :

Poids :

Guide alimentaire pour les enfants atteints d'APLV

Aliments :	Aliments autorisés	Aliments interdits :
Lait et dérivés lactés	<ul style="list-style-type: none"> • Lait maternel • Lait à base de riz • Lait à base de soja (Après avis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous types de laits • Yaourt, petit suisse, tous types de fromages, crème dessert • Chantilly, crème fraîche
Préparations de régime	<ul style="list-style-type: none"> • Lait de régime sans PLV 	<ul style="list-style-type: none"> • Farine infantile avec lait • Farine infantile sans lait
Produits animaux	<ul style="list-style-type: none"> • Tous types de viandes • Tous types de poissons • Œuf 	<ul style="list-style-type: none"> • Viande cuite en conserve • Poissons cuits en conserve • Poudre d'œuf • Saucisses et saucissons
Féculents	<ul style="list-style-type: none"> • Pain (sans lait), pomme de terre, riz, farine, semoule, orge, avoine, maïs, maïzena 	<ul style="list-style-type: none"> • Purée en poudre • Tous types de biscuits • Brioche et pain avec lait
Légumes et légumes secs	<ul style="list-style-type: none"> • Tous types de légumes • Tous types de légumes secs • Petit pois 	<ul style="list-style-type: none"> • Légumes en conserve • Petit pois en conserve • Compote de légumes
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> • Tous types de fruits 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits en conserve • Compote de fruits
Matières grasses	<ul style="list-style-type: none"> • Tous types d'huile 	<ul style="list-style-type: none"> • Beurre • Margarine • Crème fraîche
Sucre et sucreries	<ul style="list-style-type: none"> • Sucre • Cacao, gelée, miel, chocolat noir, gâteaux maison sans plv 	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre de chocolat • Autres types de chocolat • Crème glacée • Pâtisserie • Tous types de bonbons et biscuits
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> • Eau et boissons 	<ul style="list-style-type: none"> • Jus au lait • Poudre de jus • Nescafé
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Epices, sel • Levures chimiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Les sauces industrielles

Attention aux produits industriels contenant les ingrédients suivants :

- Lait
- Protéine De Lait
- Protéine Lactée
- Petit Lait
- Coagulum
- Lactosérum
- Lactoprotéine
- Lactoglobuline
- Protéine de lactosérum
- Lactifs
- Caséine
- Caséinate
- Lactalbumine
- Lactose
- Margarine
- Beurre
- Crème
- Yaourt
- Fromage
- Protéine Animale

M.KARBOUA

Diététicienne de pédiatrie B

CHU de Constantine