



**HAL**  
open science

# Une allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée révélée par un angio-œdème des extrémités : “ le syndrome pieds-mains-biberon ”

Sidonie Bonjour

## ► To cite this version:

Sidonie Bonjour. Une allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée révélée par un angio-œdème des extrémités : “ le syndrome pieds-mains-biberon ”. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03417032

**HAL Id: dumas-03417032**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03417032>**

Submitted on 5 Nov 2021

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

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

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

**UNE ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE IGE MEDIEE  
REVELEE PAR UN ANGIO-ŒDEME DES EXTREMITES :  
« LE SYNDROME PIEDS-MAINS-BIBERON »**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Nice le 16 février 2021 par

**Sidonie BONJOUR**

Née le 13 septembre 1992 à Nice (06)

**DES de Pédiatrie**

**Membres du jury**

Madame le Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI

Présidente du jury

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine TRAN

Assesseur

Madame le Docteur Sylvie LEROY

Assesseur

Madame le Docteur Sibylle BLANC

Assesseur

Monsieur le Docteur Thierry BOURRIER

Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS**

**Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème  
membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i>	p. 11
<i>Abréviations</i>	p. 17
A. Introduction	p.18
B. Matériel et méthode	p. 20
a. Définitions	p. 20
b. Sélection des patients	p. 21
c. Recueil des données	p. 21
d. Statistiques	p. 22
C. Résultats	p. 23
a. Patients et données	p. 23
b. Description de la cohorte d'APLV-AOE	p. 23
c. Comparaison des caractéristiques cliniques	p. 24
d. Comparaison des IgE spécifiques	p. 25
e. Pronostic	p. 25
D. Discussion	p. 26
a. Une clinique atypique	p. 26
b. Les particularités du profil paraclinique	p. 28
c. Une forme de bon pronostic	p. 28
d. Points forts, limites et perspectives	p. 29
E. Conclusion	p. 30
F. Tableaux et figures	p. 31
G. Annexes	p. 37
H. Bibliographie	p. 40

## **LISTES DES TABLEAUX, DES FIGURES ET DES ANNEXES**

<b>Tableau 1.</b> Comparaison des caractéristiques cliniques	p. 34
<b>Tableau 2.</b> Comparaison des IgE spécifiques	p. 35
<b>Figure 1.</b> Flow Chart	p. 31
<b>Figure 2.</b> Manifestations cutanées de l'APLV-AOE	p. 32
<b>Figure 3.</b> Courbes de Kaplan Meyer	p. 36
<b>Annexe 1.</b> Questionnaire présenté aux parents	p. 37
<b>Annexe 2.</b> Tableau du taux de participation	p. 39

## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

**Au Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI,**

Je te remercie de me faire le grand honneur de présider ma thèse et de juger mon travail. Tu m'as appris à toujours voir plus loin et plus grand. Tu as toute ma gratitude pour ces années d'enseignements et ta bienveillance.

**Au Professeur Etienne BERARD,**

Je vous adresse toute ma reconnaissance pour avoir encadré mes années d'internat et pour participer à l'évaluation finale de mon travail de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

**Au Docteur Antoine TRAN,**

Merci pour tes enseignements au fil des semestres et des gardes ainsi que pour ton aide pour la rédaction de ma thèse. Je suis heureuse que tu fasses partie de mon jury.

**Au Docteur Sylvie LEROY,**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée de mon profond respect.

**Au Docteur Sybille BLANC,**

Je te remercie de me faire le plaisir de participer à mon jury de thèse. Tes conseils et tes encouragements comptent beaucoup. Le souhait qui accompagne mon serment d'Hippocrate est d'être un jour, un aussi bon médecin que toi.

**Au Docteur Thierry BOURRIER,**

Vous m'avez fait l'immense honneur de diriger ma thèse et je vous suis reconnaissante de m'avoir offert ce travail qui rend à la clinique pédiatrique toute sa beauté. Je vous remercie pour votre confiance et votre soutien. Devenir Docteur en Médecine avec votre concours est ma plus grande fierté d'interne.

*A ceux qui ont contribué à l'écriture de cette thèse,*

Mille mercis au **Dr Joanna Vitte** (MCU-PH immunologie, Université Aix-Marseille) et au **Dr Stéphane Hazebrouck** (CEA de Saclay, Service de Pharmacologie et d'Immuno-analyse, Gif sur Yvette) d'avoir accepté de relire ce travail de thèse ainsi que pour vos remarques qui ont permis d'enrichir la discussion et le lien entre les cliniciens et les immunologistes.

Merci aux **Pr Giovannini-Chami, Dr Bailly, Dr Montaudie** et **Dr Blanc** pour avoir « partagé » vos patients dans ma thèse.

Merci à **l'équipe du DIM** ainsi qu'aux **Dr Dulieu** et **Dr Dubois** pour votre aide.

Merci à **Dominique Donzeau** pour votre accompagnement indispensable dans toute la logistique administrative.

Merci **Marielle Hardion**, pour ta collaboration à ce projet de thèse.

Merci **aux infirmières de la consultation d'allergologie**, et à **Caroline Paoletti** en particulier, pour votre aide indispensable pour la réalisation de ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre bonne humeur.

Merci **aux secrétaires de pneumo-allergologie** et en particulier, un immense, immense, immense merci à **Stéphanie Piazza**. Pour ta patience, pour ton dévouement, pour tes encouragements. Je n'ai pas assez de mots pour décrire la chance que j'ai eu de travailler avec toi.

*Aux médecins, aux équipes soignantes et aux secrétaires rencontrées au cours de mon internat,*

**Aux Dr Nguyen, Dr Pincemaille, Dr Meneguz-Bleuse et Dr Cadet,** merci à vous d'avoir accompagné mes premiers pas en pédiatrie, de m'avoir transmis l'amour de ce métier et de m'avoir offert de vous rejoindre à la fin de l'internat.

**A Jonathan et Blandine,** votre amitié et votre soutien ont été de précieux cadeaux au cours de mon internat.

**A Madame Meunier, à Nathalie, à Chantal, aux infirmières et aux auxiliaires de l'équipe de Pédiatrie, de Néonatalogie et de Maternité de Grasse,** je vous remercie de vos conseils bienveillants.

**Aux Dr Forest, Dr Pessa et Dr Léonard-Martelli,** mon semestre chez vous a été un des plus heureux de l'internat et vous m'avez appris tous les trois, à votre manière, à devenir le médecin que je suis aujourd'hui. Merci, du fond du cœur.

**A Clélia, à Fanny,** je vous remercie pour votre joie de vivre contagieuse et votre bonne humeur à toutes épreuves. Si je pouvais, je dessinerais une pirouette sur ma thèse à votre attention en souvenir de tous ces bons moments.

**Aux équipes du quatrième, aux puéricultrices, aux infirmières, aux auxiliaires, à celles de 2018 et à celles de 2020,** pour ces moments intenses de médecine, de galères et de rires, pour tous ces moments qui font du travail en équipe et de la pédiatrie hospitalière un enrichissement incontournable pour un interne de pédiatrie niçoise.

Merci **Clémence,** merci **Aude,** merci **Virginie,** merci **Ophélie,** merci **Laurianne,** merci **Liliane,** merci **Elodie.** Merci à vous toutes et tous.

Merci **Martine.** Merci **Delphine.**

**Aux Dr Butori, Dr Triolo, Dr Bailly, Dr Holflack, Dr Richelme, Dr Pitelet, Dr Ladjouze, Dr Berthet, Dr Leporati, Dr Devos,** merci à tous pour vos enseignements, pour vos accompagnements et pour ces moments partagés et riches de votre amour de la médecine et des patients.

**A Marine,** merci pour ta dévotion et ta patience pour tes patients, tes internes et tes infirmières.

**A Elvira,** merci pour ta douceur et ta bienveillance.

**A Agnès,** merci pour ces moments de travail partagés, aussi rares que riches et gourmands.

**A Elsa,** ta bienveillance à l'égard de tes internes fait de toi une enseignante précieuse.

**A Marie G.**, extraordinaire Marie... C'est une chance inestimable que de te compter parmi mes mentors et mes amies. Merci d'avoir rendu mon internat plus paisible et plus heureux.

**Merci aux infirmières et aux auxiliaires de l'hôpital de jour** avec qui j'ai passé de bons moments et qui m'ont appris les premiers pas de l'allergologie.

**Au Dr Dulieu**, je vous remercie d'avoir été un soutien sans faille tout au long de l'internat.

Un immense merci **aux équipes des urgences**, de jours, de nuit, de chirurgie, de médecine, les infirmières, les auxiliaires, les secrétaires : j'ai grandi au milieu de vous et surtout grâce à vous. Des heures, des rires, du stress, de la joie, de la fatigue, des engueulades, des peurs, des bourdes, des victoires, des patients partout et des patients nulle part : je n'oublie pas que ce que je sais, c'est vous qui me l'avez appris.

**Alexis, Céline, Hassina, Marion, Nini, Gwendoline, Ludivine, Gérald** et tous les autres... Merci, mille fois.

**Aux Dr Babe, Dr Benet, Dr Haas, Dr Martin D'Escricenne, Dr Montaudie, Dr Olla, Dr Giurin, Dr Demonchy, Dr Rancurel**, l'expérience, la rigueur, l'organisation, l'instinct, les astuces. Merci de m'avoir appris à être médecin et de m'avoir fait confiance.

**A Anne-Laure**, merci d'avoir dirigé mon mémoire de DES et de m'avoir poussé dans la bonne direction. Travailler avec toi est un plaisir.

Merci **aux infirmières et aux axillaires de réanimation néonatale et de néonatalogie** pour votre patience et votre confiance.

**Aux Dr Casagrande, Dr Eleni Dit Trolli, Dr Oertel, Dr Verzat, Dr Maillotte, Dr Marioli**, votre enseignement est précieux et votre bienveillance une chance pour les parents que vous accompagnez et les internes que vous encadrez. Je me réjouis de passer mon dernier semestre de pédiatrie à vos côtés.

**A Bérangère**, tu m'as appris beaucoup et tu m'as rassurée considérablement. Ta rigueur et ton instinct m'impressionnent. Ton amitié est précieuse. A jamais, tu seras mon exemple.

**A Amandine et Mathilde**, je suis heureuse de terminer l'internat en votre compagnie. Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour cette nouvelle vie pleine de promesses.

**A Alexandra, Martine, Arlette et Marion**, merci de m'avoir donné ma chance.

**A Christine Gragnola**, merci pour tout ce que tu fais pour tes internes. Tu es une alliée remarquable.

*A mes co-internes,*

**A Sophie**, tu es la plus belle rencontre de mon internat. Ta bonne humeur et ton optimisme sont contagieux. Comment te résister ? Tu es une mère formidable et un médecin extraordinaire.

**A Laura**, belle et fantasque. Quel plaisir d'avoir partagé ce semestre avec toi ! Ton amitié est douce, drôle et surprenante.

**A Chloé**, merci pour cet internat riche en partages et en émotions.

**A Mathilde V.**, avoir été ta co-interne reste un souvenir plein de chaleur et de bonheur.

**A Jean-Baptiste et Robin**, en souvenir de ces heures en réanimation.

**A Natacha**, je te souhaite beaucoup de bonheur.

**A Chloé, Jennifer, Jean-Marc, Pierre, Olivier, Marine, Emma F., Emma B., Lara, Anne-Lise, Margaux et les autres...**

*A ma famille et mes amis,*

**A mon père**, ma boussole dans la tempête. Tu es mon point d'ancrage et mon guide à travers la vie.

**A ma mère**, ma muse. Je te l'ai promis, je l'ai fait, je n'ai rien lâché.

**A Marielle et Mamie**, soutiens infaillibles et précieux, confidentes de mes peurs et de mes joies, fans à toutes épreuves. Je vous aime.

**A Stéphanie**, témoin de toutes les étapes de ma vie. Tu es ma personne.

**A Manolo et Monique**, sans qui, tout ce que nous avons construit n'aurait pas été possible. Merci pour votre amour sans limite.

**A Marie-Pierre**, pour tes encouragements tout au long de ces années.

**Aux Bonjour, aux Pujalte, aux Martin et aux Poullot**, mon immense famille pleine de bonne humeur, de jeux, de rires et de chaleur.

**A Doumé**, amie et correctrice impartiale.

**A Jacky et Eric**, merci pour avoir tant pris soin de Chloé.

**A Marc**, ma moitié, mon co-pilote, mon évidence. Des premiers souvenirs de fac à nos rêves d'avenir, accompagnés par nos deux merveilles, il n'y a que ton sourire pour me donner des ailes et que ton regard pour me faire chavirer.

**A Chloé**, ma petite princesse et ma grande merveille. Avec ton sourire, ta joie et ta douceur, Carnaval débarque tous les jours à la maison.

## **ABREVIATIONS**

ALA : Alpha-lactalbumine

APLV : Allergie aux protéines de lait de vache

APLV IgE médiée : Allergie aux protéines de lait de vache médiée par les immunoglobulines de type E

APLV non IgE médiée : Allergie aux protéines de lait de vache non médiée par les immunoglobulines de type E

APLV-AOE : APLV révélée par des œdèmes des extrémités

APLV « classique » : APLV IgE médiée « classique », non révélée par des œdèmes des extrémités

APLV par switch : APLV IgE médiée secondaire à l'exclusion des protéines de lait de vache pour une APLV non IgE médiée

BLG : Béta-lactoglobuline

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IgE : Immunoglobulines de type E

PLV : Protéines de lait de vache

SA : Semaines d'Aménorrhée

SEIPA : Syndrome d'Entérocolite Induite par les Protéines Alimentaires

T0 : dosage précoce des IgE, dans le mois suivant la réaction

T1 : dosage de contrôle des IgE

TC : tests cutanés

TPO : test de provocation orale

UHT : ultra-haute température

## A. INTRODUCTION

L'allergie aux protéines de lait de vache (*APLV*) est une réaction immunitaire inappropriée de l'organisme provoquée par l'ingestion ou le contact avec des protéines de lait de vache (*PLV*). Elle regroupe les *APLV* médiées par les immunoglobulines de type E (*IgE*) et les *APLV* non médiées par les *IgE* (*APLV non IgE-médiée*) (dont le syndrome d'Entérococolite Induite par les Protéines Alimentaires, *SEIPA*)<sup>1</sup>. L'*APLV* est une des allergies alimentaires les plus précoces et les plus fréquentes chez l'enfant<sup>2,3</sup>. Dans les pays développés, sa prévalence dans la première année de vie varie de 1,8 à 7,5% selon les études et les méthodes diagnostiques<sup>4</sup>.

L'*APLV* médiée par les *IgE* (*APLV IgE-médiée*) est une réaction d'hypersensibilité, nécessitant une phase de sensibilisation préalable<sup>5</sup>. Elle représente 60% des *APLV*<sup>5,6</sup> avec une incidence qui varie de 0,5 à 2,2% dans la première année de vie<sup>6,7,8,9</sup>. La sensibilisation, conséquence d'un trouble de l'immuno-régulation, est la période pendant laquelle l'organisme reconnaît les principales *PLV* (caséines,  $\alpha$ -lactalbumine (*ALA*),  $\beta$ -lactoglobuline (*BLG*), sérum albumine bovine) comme étrangères par le biais des cellules présentatrices d'antigène, ce qui conduit à la production d'*IgE* spécifiques des allergènes par un mécanisme Th2<sup>5</sup>. La réaction clinique est la conséquence de l'activation des mastocytes par les *IgE* spécifiques et de la libération de nombreux médiateurs dont l'histamine<sup>5,10</sup>.

L'*APLV IgE* médiée débute généralement dans la première année de vie<sup>3</sup> et évolue spontanément vers la guérison au plus tard à l'adolescence, mais rarement avant un an<sup>11</sup>. Sa réactivité est classiquement décrite comme « immédiate » avec l'apparition de signes cliniques dans les deux heures suivant le contact avec les *PLV*<sup>1</sup>. Les symptômes sont une association plus ou moins sévère de manifestations cutanées, respiratoires et digestives pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie<sup>1</sup>.

Le diagnostic d'une *APLV IgE* médiée repose sur une histoire clinique compatible et des marqueurs de sensibilisation positifs dont les tests cutanés (*TC*) par prick et les *IgE* spécifiques<sup>1,4,12</sup>. Dans les cas où le diagnostic n'est pas certain, un test de provocation oral (*TPO*) peut confirmer le diagnostic. Compte-tenu de son coût et de ses risques (anaphylaxie), il n'est pas réalisé de manière systématique à visée diagnostique<sup>12,13</sup>.

L'atteinte cutanée est très fréquente en allergie alimentaire *IgE* médiée<sup>7,8</sup> avec comme principales manifestations l'urticaire aiguë et l'angio-œdème<sup>5</sup>. L'urticaire aiguë allergique est une lésion maculeuse, prurigineuse, en relief et bien délimitée. Elle est fugace et migratrice, avec une répartition localisée ou généralisée<sup>10,14</sup>. L'angio-œdème est un œdème délimité et tendu qui touche les couches profondes de la peau et les muqueuses et qui atteint principalement le visage lors des réactions allergiques (lèvres, langue, paupières)<sup>10,15,16</sup>.

Une forme clinique d'*APLV IgE* médiée se révélant par un angio-œdème des mains et/ou des pieds a été récemment décrite avec seulement onze cas rapportés dans la littérature, dont le premier

en 2010<sup>17,18,19,20</sup>. Cette forme d'APLV se manifeste par une apparition progressive d'œdèmes des extrémités dans les jours qui suivent l'introduction régulière des PLV. Elle a été décrite uniquement chez des enfants de moins de six mois et semble impliquer les protéines du lactosérum.

L'objectif de cette étude est de réaliser une description comparative d'un groupe de patients suivis pour une APLV associée à des angio-œdèmes des extrémités (*APLV-AOE*) avec un groupe de patients suivis pour une APLV IgE médiée « classique » sans angio-œdème des extrémités (*APLV « classique »*). Elle s'intéresse aux caractéristiques cliniques et biologiques, ainsi qu'aux paramètres évolutifs. Elle permet également d'évaluer le pronostic de cette forme clinique en déterminant l'âge d'acquisition de la tolérance.

## B. MATERIEL ET METHODE

Cette étude est une analyse monocentrique rétrospective comparant les caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques entre des patients ayant présenté un phénotype d'APLV-AOE et ceux ayant présenté une APLV « classique », non révélée par des œdèmes des extrémités.

### a. Définitions

Le diagnostic d'APLV IgE médiée repose sur l'association d'une histoire compatible et des marqueurs de sensibilisation positifs<sup>1,12</sup>. L'histoire clinique en faveur d'une APLV est l'apparition de symptômes évocateurs cutanés (urticaire, rash, angio-œdème), respiratoires (dyspnée, rhinite), digestifs (vomissement, diarrhée, douleur abdominale) pouvant, par leur association, conduire à une anaphylaxie après la prise de lait ou de produits laitiers. Ces symptômes sont reproductibles à chaque nouvelle consommation de lait de vache et disparaissent à l'arrêt de l'exposition. Les marqueurs de sensibilisation IgE sont les TC par prick effectués, en l'absence d'extraits commerciaux avec du lait de vache natif UHT et les IgE spécifiques du lait de vache (lait de vache total, caséine, ALA, BLG). La technique la plus couramment utilisée est la méthode unitaire ImmunoCap® (Thermo Fisher Scientific, Phadia). Le seuil de positivité des IgE spécifiques est fixé à 0,10 kUA/L.

Les patients du groupe APLV-AOE ont été définis d'après les précédentes descriptions<sup>17,18,19,20</sup> sur des critères cliniques, comme des patients ayant révélé une APLV avec des œdèmes symétriques des mains et/ou des pieds dans les jours suivant l'introduction des PLV. Le délai d'apparition a été fixé à plus de deux jours après le début du sevrage. Ces angio-œdèmes des extrémités sont au premier plan de la présentation clinique. Ils peuvent être associés à une urticaire.

Les patients du groupe témoins APLV « classique » ont été définis par défaut comme des patients ayant révélé une APLV IgE médiée avec des symptômes de réaction immédiate. Les patients ayant présenté des œdèmes des mains et/ou des pieds d'apparition immédiate, asymétriques et/ou transitoires dès le premier jour de la consommation de lait ont été inclus dans le groupe témoin.

L'acquisition de tolérance en allergie alimentaire est la capacité pour un sujet allergique d'arriver à consommer des PLV en quantité normale pour son âge sans réaction. Elle peut être évaluée lors des consultations au cours du suivi en évaluant par l'interrogatoire la non-réactivité de l'enfant lors d'expositions accidentelles au lait, par la négativation des TC et par la cinétique décroissante des IgE spécifiques. *In fine*, c'est le TPO en milieu hospitalier qui la confirme. L'enfant reçoit des doses progressivement croissantes de lait (une goutte, deux millilitres, cinq millilitres, 10 millilitres, 20 millilitres, 50 millilitres, 100 millilitres) par palier de 30 minutes et bénéficie d'une surveillance étroite du personnel médical. Le test est dit positif lorsque l'enfant présente des signes objectifs de réactivité (rash, urticaire, vomissement, rhinite). Le test est dit négatif lorsque l'enfant ne présente aucun signe

objectif de réactivité jusqu'à quatre heures après la dernière dose de 100 millilitres et donc une dose cumulée de 187 millilitres. L'enfant bénéficie alors de la reprise d'une consommation de produits laitiers normale pour son âge. Le critère de jugement évaluant l'âge d'acquisition de tolérance a été défini comme l'âge auquel le TPO était négatif. Dans les cas exceptionnels où, après un TPO positif, le patient bénéficiait d'une immunothérapie orale à la maison avec une réintroduction progressive et complète, la date d'acquisition de tolérance était définie par la date de consultation à laquelle le patient présentait une tolérance clinique pour une dose de PLV adaptée à son âge. En parallèle, le délai de guérison a été défini par la durée entre l'âge de la réaction et l'âge d'acquisition de tolérance.

### **b. Sélection des patients**

Les patients de l'étude ont été recrutés parmi les patients ayant bénéficié d'au moins un TPO au lait de vache aux Hôpitaux Pédiatriques de Nice-CHU Lenval entre janvier 2013 et mars 2020. Les patients inclus sont ceux nés entre janvier 2011 et décembre 2017 ayant été suivis pour une APLV IgE médiée de manière à avoir un recul minimum de 27 mois. Les patients exclus sont ceux qui ont bénéficié d'un TPO alors qu'ils présentaient une sensibilisation IgE sans réactivité clinique initiale, une APLV non IgE médiée (dont le SEIPA) et « un switch » d'une APLV non IgE médiée initialement vers une sensibilisation IgE et une APLV IgE médiée (*APLV switch*). L'échantillon a été ensuite divisé en deux populations : les « cas » sont les patients APLV-AOE et les « témoins » les patients APLV « classique ».

Les patients perdus de vue ont été exclus de l'analyse. Ils correspondent aux patients ayant interrompu leur suivi avant d'avoir démontré une acquisition de tolérance.

### **c. Recueils des données**

Les données ont été recueillies de manière rétrospective par l'analyse des dossiers médicaux. Une lettre d'information de non opposition a été envoyée aux représentants légaux des enfants à l'inclusion. En l'absence de réponse négative, les parents des enfants ont été ensuite joints par téléphone et ont été interrogés selon un questionnaire standardisé (annexe 1). Les données collectées concernent les caractéristiques démographiques (le sexe, la date de naissance, le rang dans la fratrie, le terme de naissance en semaines d'aménorrhée, le poids de naissance), le mode d'alimentation (l'alimentation initiée à la maternité et la présence de compléments, la consommation de lait par la mère lors de la grossesse et de l'allaitement), les caractéristiques du sevrage (l'âge, la durée du sevrage et le nombre de biberons reçus avant la réaction, le type de lait utilisé, les symptômes lors des biberons précédant celui qui a conduit au diagnostic), les caractéristiques de la réaction (les symptômes, le délai entre la prise du biberon et l'apparition des symptômes, le délai de leurs disparitions, la quantité de lait ingérée), le résultat des TC et les éléments de suivi (le lait de régime, le traitement reçu au

diagnostic, la notion de prises accidentelles de lait de vache avec ou sans symptômes, l'âge de la diversification, la peur d'introduire un aliment, l'allergie et/ou la sensibilisation alimentaire et/ou respiratoire pour d'autres allergènes que le lait, la présence d'un eczéma ou d'un asthme). En cas de discordance avec les informations présentes dans le dossier médical, les informations colligées dans ce dossier ont été privilégiées.

Les dosages des IgE spécifiques ont été séparés en deux groupes : ceux « précoces », réalisés moins d'un mois après la réaction clinique et ceux réalisés au-delà de ce délai. Des comparaisons ont été faites uniquement chez les patients ayant eu des dosages « précoces » d'IgE entre les dosages initiaux (*T0*) et leurs premiers contrôles à quelques mois d'intervalle (*T1*). Les dosages IgE contre le lait de vache et ses trois principaux composants allergéniques (ALA, BLG et caséine) ont été comparés entre eux lorsque les deux dosages successifs étaient disponibles chez le même patient. Seuls les dosages en méthode ImmunoCap® (Thermo Fisher Scientific, Phadia) ont été pris en compte. Les dosages en technique Immulite® ont été exclus de l'analyse du fait de leurs non comparabilités avec la technique ImmunoCap®<sup>21</sup>.

Lorsque des photographies de la réaction étaient disponibles, des clés USB ont été envoyées aux parents afin de récupérer les données de manière anonyme ainsi qu'une autorisation d'utilisation.

L'autorisation d'appeler les familles et d'obtenir ces photographies a fait l'objet d'une demande auprès du CPP obtenu en mars 2020 (ID RCB 2019-A03280-57) avec un amendement pour la modification du nombre de sujets à inclure, en juin 2020.

#### **d. Statistiques**

L'ensemble des données a été analysé à l'aide des logiciels BiostaTGV et XLSTAT. Les données quantitatives sont présentées sous forme de médianes et de quartiles après avoir vérifié leur absence de normalité. Les données qualitatives sont présentées en pourcentages avec leurs intervalles de confiance à 95%. La comparaison des données quantitatives entre les deux groupes a été réalisée avec le test de Mann-Whitney et des données qualitatives à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> (ou le test exact de Fisher si l'effectif était inférieur à 5). La comparaison intra-groupe des IgE spécifiques à *T0* et *T1* a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. L'âge d'acquisition des deux groupes a été comparé par un test du Log-Rank et présenté sous forme de courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier. La significativité des tests était fixée à  $p < 0,05$ .

## C. RESULTATS

### a. Patients et données

Parmi les 295 patients ayant bénéficié d'un TPO au lait de vache entre janvier 2013 et mars 2020, 220 patients nés entre janvier 2011 et décembre 2017 ont été sélectionnés. La première analyse des dossiers a révélé 22 patients répondant à la définition d'une APLV-AOE et 107 témoins répondant aux critères de l'APLV « classique ». Les patients exclus présentaient un tableau de sensibilisation IgE médiée au lait sans signe clinique d'allergie (23 patients), une APLV non IgE médiée (47 patients dont 23 ayant présenté un tableau clinique de SEIPA) et une APLV avec « switch » IgE (21 patients). Un patient du groupe des cas et neuf patients du groupe témoins perdus de vue ont été exclus de l'analyse (Figure 1). La totalité des dossiers médicaux était disponible. Après envoi d'un courrier d'informations, les parents ont été rappelés avec un taux de réponse de 61.90% [41.13;82.68] pour les cas et de 56.12% [46.30;65.95] pour les témoins sans différence significative (Annexe 2).

### b. Description de la cohorte d'APLV-AOE (Figure 2)

Les 21 patients APLV-AOE ont déclenché leur réaction à un âge médian d'un mois et cinq jours (minimum 12 jours et maximum quatre mois et un jour) avec un sevrage débuté entre 10 et 117 jours de vie. Tous les patients bénéficiaient d'un allaitement exclusif avant le sevrage à l'exception d'une enfant avec une alimentation artificielle exclusive. Le temps d'exposition aux PLV avant la réaction était compris entre 3 et 15 jours (médiane 6,5 jours). L'enfant exclusivement nourri au lait artificiel est l'enfant qui a réagi le plus tardivement à 15 jours du début de l'exposition.

La totalité des patients a présenté des œdèmes des mains et 85.71% [70.75;100.00] ont présenté un œdème des pieds associé. Ces œdèmes ont été décrits par les parents comme rouges (100% des cas rapportés), douloureux (80.00% [55.21;100.00]) et plutôt durs (71.43% [37.96;100.00]). Dans 90.48% [77.92;100.00] des cas, ils étaient associés à une urticaire et pour plus d'un tiers des cas, à un œdème céphalique touchant les oreilles sans atteinte des lèvres ni des paupières (38.10% [17.32;58.87]). Chez un des patients ont été rapportées des lésions purpuriques associées à une urticaire. Les symptômes extra-cutanés rapportés étaient modérés (vomissements : 33.33% [11.56;55.11], diarrhées : 11.11% [0.00;25.63], atteinte respiratoire à type de cyanose transitoire : 9.52% [0.00;22.08]). Un patient a présenté au même moment de la fièvre et un autre a nécessité une surveillance en soins continus pour des troubles de vigilance. Aucun n'a bénéficié d'un traitement par adrénaline. La prise de poids des patients a été estimée à 45,5 g/j [29,5;68,75].

La majorité des œdèmes a régressé plus de 12 heures après l'exclusion des PLV (42.86% [21.69;64.02] entre 12 et 24 heures et 38.10% [17.32;58.87] en plus de 24 heures). Seuls 19.05% [2.25;35.84] ont régressé en moins de 12 heures. La totalité des patients a guéri de l'APLV. Un des patients a évolué vers un SEIPA révélé lors du TPO de réintroduction, mais sans récurrence des œdèmes.

### c. Comparaison des caractéristiques cliniques (Tableau 1)

L'analyse compare les 21 APLV-AOE et les 98 APLV « classique » (ratio : 1 cas/5 témoins). Il n'y a aucune différence significative liée au sexe des patients, ni aux caractéristiques périnatales (rang de naissance, poids de naissance, terme, prise d'au moins un biberon de complément en maternité).

L'âge au moment de sevrage et l'âge au moment de la réaction sont significativement plus précoces chez les patients APLV-AOE que chez les témoins (respectivement : 1 mois [1 ;1] contre 5,5 mois [4;7]) ( $p < 0,001$ ) ; et 1,15 mois [0,75;1,54] contre 5,03 mois [3,16;6,52]) ( $p < 0,001$ ). La durée d'exposition au lait de vache avant réaction est plus longue chez les cas que chez les témoins (6,5 jours [5,75;7] contre 1 jour [0;4] ( $p < 0,001$ )). De manière parallèle, le nombre de biberons avant arrêt des PLV est plus important pour les cas que pour les témoins : aucun patient APLV-AOE n'a fait de réaction dès le premier ou le deuxième biberon (57.14% [46.56;67.73] pour les témoins,  $p < 0,001$ ), une majorité de patients (68.75% [46.04;91.46]) a réagi entre le 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> (contre 30.95% [21.07;40.84] pour les témoins,  $p < 0,01$ ) et 31.25% [8.54;53.96] cas ont réagi après le 10<sup>ème</sup> biberon mais sans significativité en comparaison avec les témoins (11.90% [4.98;18.83],  $p < 0,6$ ).

Les caractéristiques du biberon déclenchant sont significativement différentes entre APLV-AOE et APLV « classique » : le délai entre le début de la prise du biberon et l'apparition des symptômes est plus court chez les témoins (moins de 30 minutes pour 69.57% [58.71;80.42] des témoins contre 11.76 % [0.00;27.08] des cas,  $p < 0,001$ ) et plus longue chez les cas (plus de deux heures chez 41.18% [17.78;64.57] cas contre 4.35% [0.00;9.16] témoins,  $p < 0,001$ ). De la même manière, la quantité de lait réactogène est plus importante chez les patients APLV-AOE avec aucune réaction à quelques gouttes de lait ( $p < 0,002$ ) et 93.75% [81.89;100.00] de réactions à la prise d'un biberon entier ( $p < 0,001$ ). La répartition de la dose réactogène chez les témoins est en revanche plus équilibrée (36.71% [26.08;47.34] ont réagi à quelques gouttes, 18.99% [10.34;27.64] n'ont pas fini leur biberon et 44.30% [33.35;55.26] ont réagi après la prise d'un biberon entier).

En ce qui concerne la réaction clinique, le seul symptôme significativement différent est la présence d'œdèmes des mains et/ou des pieds chez les cas ( $p < 0,001$ ). Le délai de disparition était significativement plus long pour les cas que pour les témoins ( $p < 0,001$ ), bien que la disponibilité des données ait été significativement différente entre les deux groupes.

Le seul marqueur évolutif du terrain atopique significativement différent est la présence d'une association fréquente à une allergie alimentaire autre que les PLV chez les témoins (58.14% [47.71;68.57] contre 10.53% [0.00;24.33] chez les cas,  $p < 0,001$ ). En revanche, il n'existe aucune différence significative en lien avec l'existence d'un antécédent d'allergie au premier degré, ni l'existence d'asthme ou d'eczéma. Parmi le groupe de témoins, deux patients ont évolué vers une allergie IgE médiée prouvée aux hydrolysats de PLV.

L'analyse des TC réalisés moins d'un mois après la réaction a montré que ceux des cas étaient significativement moins souvent positifs (36.36% [7.94;64.79]) que ceux des témoins (75.76% [61.14;90.38],  $p < 0,05$ ), malgré une différence significative dans le recueil de ces tests.

#### **d. Comparaison des IgE spécifiques (Tableau 2)**

L'analyse des IgE spécifiques « précoces » a été possible chez 17 cas et 47 témoins, avec une différence significative sur les données disponibles. Les IgE lait de vache et BLG étaient plus élevées pour les patients APLV-AOE que pour les patients APLV « classique » (respectivement 10,5 kUA/L [5,23;24,80] contre 4,88 kUA/L [1,93;14,73],  $p 0,09$  ; et 9,98 kUA/L [6,52;21,5] contre 2,37 kUA/L [0,39;6,21],  $p < 0,001$ ). Les IgE BLG prédominaient dans le profil des IgE spécifiques des cas (94.12% [82.93;100.00] contre 40.43% [26.40;54.46] chez les témoins,  $p < 0,001$ ).

Le délai de contrôle des IgE n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes. En revanche, les valeurs des dosages de contrôle des quatre IgE spécifiques étaient significativement plus faibles chez les patients APLV-AOE que chez les témoins, associées à une décroissance significative pour les IgE lait de vache ( $p < 0,002$ ), les IgE ALA ( $p 0, 009$ ) et les IgE BLG ( $p < 0,001$ ).

#### **e. Pronostic (Figure 3)**

Tous les patients APLV-AOE guérissent de leur allergie alimentaire avec une confirmation par TPO avec une médiane de guérison de 13,93 mois [9,25;17,41] et le délai entre la réaction et la guérison de 12,66 mois [8,13;16,89]. Dans le groupe témoin, 84 patients (83.67% [76.36;90.99]) ont guéri de leur APLV dont quatre pour lesquels l'acquisition de tolérance a été prouvée par une consommation de lait normale après une réintroduction à domicile. L'âge médian de guérison du groupe témoin est de 28,01 mois [19,28;50,16] et la médiane du délai de guérison est de 23,10 mois [14,71;42,55].

L'âge de la tolérance et le délai de guérison sont significativement plus précoces et plus courts pour les cas que pour les témoins selon le test du Log-Rank ( $p < 0,001$ ).

## D. DISCUSSION

La forme d'APLV IgE médiée AOE étudiée dans notre travail est un phénotype qui se définit cliniquement par l'apparition progressive d'angio-œdèmes des mains et/ou des pieds plusieurs jours après l'introduction régulière des PLV lors du sevrage. Il a un profil biologique prédominant sur la BLG du lactosérum et il semble avoir un pronostic plus favorable que la forme « classique ».

### a. Une clinique atypique

Les angio-œdèmes de l'APLV-AOE sont bilatéraux, symétriques et touchent essentiellement les mains et les pieds. Ils diffèrent de l'angio-œdème classiquement associé à l'APLV qui touche préférentiellement les lèvres, les paupières et la langue, qui est couramment asymétrique, qui ne prend pas le godet et dont l'apparition est rapide et la durée transitoire<sup>10,15,16</sup>. Son caractère bilatéral, symétrique et distal chez l'enfant de moins d'un an pourrait faire évoquer en première intention au clinicien d'autres diagnostics : le syndrome néphrotique, l'insuffisance cardiaque, la dactylite associée à la drépanocytose et certaines maladies génétiques telles le syndrome de Turner et le syndrome de Noonan<sup>22-26</sup>. Le bon état général de l'enfant, l'association à une urticaire et surtout l'introduction récente du lait de vache doivent orienter le clinicien vers l'APLV. Le diagnostic d'APLV-AOE est avant tout clinique, bien qu'il faille le conforter par les tests de sensibilisation IgE et que le protocole de l'étude ne permette pas d'affirmer que l'on puisse se passer de tout autre examen complémentaire pour éliminer les diagnostics différentiels. Dans un article de 1960 qui décrivait des enfants présentant des œdèmes des extrémités dans les premiers mois de vie<sup>27</sup>, cette forme clinique d'APLV a pu être sous-estimée par la méconnaissance à l'époque du mécanisme physiopathologique de l'allergie IgE médiée.

**L'APLV-AOE apparaît à un âge plus jeune** que l'APLV « classique » (1,15 mois [0,75;1,54] pour les cas contre 5,03 mois [3,16;6,52]) pour les témoins ( $p < 0,001$ ). L'âge d'apparition de l'APLV IgE médiée varie de 2,9 mois ( $\pm 1,8$  mois) à 3,9 mois ( $\pm 2,2$  mois) dans la littérature<sup>7,28</sup>. L'exposition à un biberon de complément en maternité, dont le rôle dans la sensibilisation aux PLV est contesté<sup>7,28,29</sup>, n'est pas significativement différente entre les deux groupes et semble n'avoir aucun effet sur cette sensibilisation précoce. Une sensibilisation *in utero* de l'enfant via des mécanismes d'immuno-modulation transplacentaire est envisageable mais une corrélation clinique est difficilement évaluable<sup>30</sup>. Plus simplement, l'âge précoce des symptômes chez les patients APLV-AOE peut être expliqué par l'introduction des PLV très tôt dans la vie de l'enfant, avant ses deux mois.

**L'intervalle entre le début du sevrage et l'apparition** des symptômes est plus long pour les patients avec APLV-AOE avec une médiane à 6,50 jours [5,75;7] de consommation de lait contre 1 jour [0;4] pour l'APLV « classique ». Selon Katz et al., 82,8% des patients avec une APLV réagissent dès le

premier biberon, et une minorité dans les 7 jours suivant<sup>7</sup>. Cette dernière pourrait correspondre à des patients ayant présenté une APLV-AOE non individualisés dans cette cohorte. Le début de la phase de sensibilisation concomitante aux premiers contacts avec les PLV lors du sevrage expliquerait l'intervalle libre entre le début d'exposition et les symptômes. Bien qu'envisageable chez le nourrisson ayant réagi après 15 jours de lait artificiel exclusif, la durée médiane de sevrage de 6,5 jours [5,75;7] chez nos patients APLV-AOE rend cette hypothèse peu probable en raison d'une durée habituelle de sensibilisation IgE estimée à plus de 15 jours<sup>31</sup>. Une sensibilisation précédant le sevrage par voie cutanée<sup>11</sup> ou via lait de mère (contenant en faible concentration de la BLG bovine après la consommation de PLV par la femme allaitante<sup>32</sup>), est possible avec une synthèse progressive d'IgE débordant sur le sevrage et qui entraînerait une réactivité décalée dans le temps.

L'étude des mécanismes de sensibilisation au lait de vache chez la souris montre que les allergènes du lait, et en particulier la BLG (soluble) et les caséines (micellaires), sont absorbés de manière différente à travers la muqueuse du tube digestif selon leurs structures : les formes de BLG libres sont directement absorbées par les entérocytes alors que les formes de BLG agrégées qui composent essentiellement le lait maternisé (après un traitement thermique) transitent principalement au niveau des plaques de Peyer<sup>33,34</sup>. Le **délai d'apparition des symptômes** jusqu'à plusieurs heures après la consommation de lait maternisé chez nos patients APLV-AOE pourrait être expliqué par une réactivité atypique contre la forme agrégée et dénaturée dont l'absorption distale entraîne une réaction plus de 30 minutes après la consommation des PLV. Par ailleurs, l'apparition progressive des œdèmes associée à leurs répartitions symétriques et distales pourrait également faire discuter le rôle d'autres médiateurs que la classique histamine ou une réaction secondaire différente du classique recrutement cellulaire d'éosinophiles, en particulier par des médiateurs néoformés<sup>10,14,15</sup>.

**La réactivité clinique modérée de la forme d'APLV-AOE** passe certainement par la quasi-absence de sensibilisation à la caséine<sup>35,36</sup>. Par ailleurs, il a été décrit que dans le modèle animal murin, la sensibilisation à la BLG est plus efficace par la forme agrégée de la protéine et que seule l'ingestion de la forme libre et soluble induit des réactions de type anaphylaxie par voie orale. La forme agrégée n'en est capable que lors qu'elle est administrée par voie parentérale<sup>33</sup>. Lors de la production du lait UHT, le lait cru subit une pasteurisation simple (60-90°C) et une pasteurisation à ultra-haute-température (150°C). Lors de la production du lait maternisé, le lait cru subit deux pasteurisations simples et un séchage par atomisation (200°C)<sup>34</sup>. Or la BLG, essentiellement sous forme libre dans le lait cru, s'agrège en fonction de la température et du temps avec lesquels le lait est chauffé<sup>37</sup>. Par extrapolation de ce qui a été observé chez la souris, on peut envisager que le nourrisson révélant une APLV-AOE présente des **symptômes cliniques modérés** lors de l'exposition par voie digestive du fait de la faible proportion de la forme libre restante dans le lait maternisé. Dans l'hypothèse où les patients APLV-AOE seraient plus sensibles à la conformation agrégée-dénaturée, on peut également

supposer qu'une infime proportion de cette forme agrégée passe intacte par les plaques de Peyer dans la circulation systémique du nourrisson en raison d'une perméabilité intestinale plus élevée aux antigènes alimentaires lié à l'immaturation de son tube digestif<sup>38</sup> et est responsable de la symptomatologie plus modérée.

Le dosage de la réponse IgE spécifique contre les épitopes conformationnels et linéaires de la BLG permettrait de vérifier si l'une des deux formes (libre/conformée ou agrégée/dénaturée) est plus reconnue par les IgE des cas par rapport aux témoins.

#### **b. Les particularités du profil paraclinique**

L'APLV-AOE est une allergie IgE médiée confirmée par la positivité de tests de sensibilisation.

L'évolution du profil de sensibilisation au lait de vache au cours de la vie débute par la BLG<sup>39</sup>. Le jeune âge auquel nos patients ont été sevrés est un des éléments qui pourraient expliquer la **prédominance des IgE BLG** associée à cette forme clinique. Le recueil rétrospectif des données n'a pas permis d'étudier les différents produits laitiers ayant fait réagir les patients et d'explorer l'hypothèse que les cas ont réagi préférentiellement au lait maternisé, plus riche en protéines du lactosérum, et les témoins à d'autres produits (yaourt, fromage, lait UHT).

La **discordance entre des TC**, habituellement très sensibles avec l'aliment natif, faiblement réactifs chez les patients APLV-AOE, et les valeurs élevées des IgE spécifiques peut s'expliquer par la différence de composition entre le lait UHT utilisé pour les TC et le lait maternisé premier âge. En effet, le lait de vache UHT contient 80% de caséine et 20% de protéines du lactosérum<sup>40</sup>, alors que le lait maternisé se rapproche de la composition du lait de mère (40/60%). La réalisation des TC avec le lait premier âge responsable de l'APLV-AOE pourrait en augmenter la sensibilité.

**Le taux élevé d'IgE spécifique** peut être lié à l'immaturation du système digestif des nourrissons dont la perméabilité intestinale est plus importante, entraînant un passage facilité des protéines solubles dont la BLG<sup>38</sup>, sans que ces taux élevés d'IgE spécifiques ne soient corrélés à la clinique.

#### **c. Une forme de bon pronostic**

L'APLV-AOE semble avoir un bon pronostic avec une médiane d'acquisition de tolérance évaluée à 13,93 mois [9,25;17,41] contre 28,20 mois [19,30;47,84] pour les formes « classiques ». Des études précédentes ont estimé la médiane d'acquisition de l'APLV IgE dépendante entre 2 et 8 ans avec une moyenne calculée à 5,5 ans<sup>4,11,41,42,43</sup>.

D'un point de vue clinique, la dose réactogène élevée, la faible intensité de la réaction, la non-association à une autre allergie IgE médiée et les TC faiblement réactifs sont considérés comme des marqueurs de bon pronostic<sup>8,28,36,44</sup>. La sensibilisation caséine est connue pour être un marqueur de

persistance de l'APLV<sup>35,36</sup>. La cinétique décroissante, et ce d'autant qu'elle est rapide et importante des IgE spécifiques, est un facteur prédictif d'acquisition de tolérance<sup>45</sup>.

Certaines études pronostiques de l'APLV IgE médiée excluent les patients ayant négativé leurs IgE à un an, ce qui peut induire un biais dans leurs analyses en négligeant les formes d'APLV-AOE pour lesquelles la décroissance des IgE est rapide<sup>46</sup>. Lors de la sélection des dossiers de l'étude, nous avons noté trois patients ayant présenté des œdèmes des extrémités lors de la consommation de PLV mais dont les dosages d'IgE réalisés tardivement trois à cinq mois après la réaction étaient négatifs, laissant supposer qu'ils avaient présenté une APLV-AOE non évoquée cliniquement.

#### **d. Points forts, limites et perspectives**

Notre travail est la plus grande série à ce jour de patients présentant une APLV-AOE, forme clinique méconnue d'APLV du nourrisson. Il permet de préciser les particularités cliniques et biologiques caractéristiques de ce phénotype et d'en proposer une définition formelle. Il met en avant également la primauté de la clinique dans l'exercice pédiatrique et nous espérons que sa description permettra aux pédiatres d'évoquer le diagnostic. Malgré le faible effectif de l'étude, le ratio cas/témoins de 1/5 et la forte significativité des résultats sont des points forts.

Le schéma cas-témoins de l'étude et l'exclusion des APLV « switch » entraîne un biais de sélection impactant l'extrapolation des résultats. Le caractère rétrospectif entraîne des biais de mémorisation ainsi que des biais de recueil liés à l'absence de réalisation systématique des TC et des IgE précoces. Enfin son caractère monocentrique est associé à un biais de subjectivité.

Une étude ultérieure prospective et multicentrique francophone que nous projetons de mettre en place avec les membres du groupe allergie alimentaire de la société française d'allergologie permettrait d'augmenter la puissance de ce travail et d'harmoniser le recueil des données. La réalisation standardisée des TPO dès l'âge de six mois permettrait de confirmer le bon pronostic de ce phénotype particulier d'APLV. Enfin, deux laboratoires contactés dans le cadre de notre travail ont montré un intérêt pour une étude des ratio formes libres/formes agrégées entre les différents types de lait (cru, UHT et maternisé). Une analyse des modifications structurales des protéines du lactosérum associées aux procédés de fabrication des lait maternisés comparées à la structure de celles des laits natifs et UHT ainsi qu'une analyse de la réponse IgE spécifique vis à vis des formes libres et agrégées de la BLG entre les cas et les témoins pourraient en faire mieux comprendre la physiopathologie.

## **E. CONCLUSION**

Cette forme d'APLV IgE médiée est un phénotype dont le diagnostic est clinique, avec un pronostic en apparence favorable.

Le clinicien doit être sensibilisé à cette forme clinique inhabituelle et l'évoquer devant un gonflement plus particulièrement en gants de boxe des pieds et des mains d'un nourrisson dans les jours suivant l'introduction des protéines de lait de vache.

Nous proposons d'appeler ce phénotype le « Syndrome Pieds-Mains-Biberon ».

F. FIGURES ET TABLEAUX

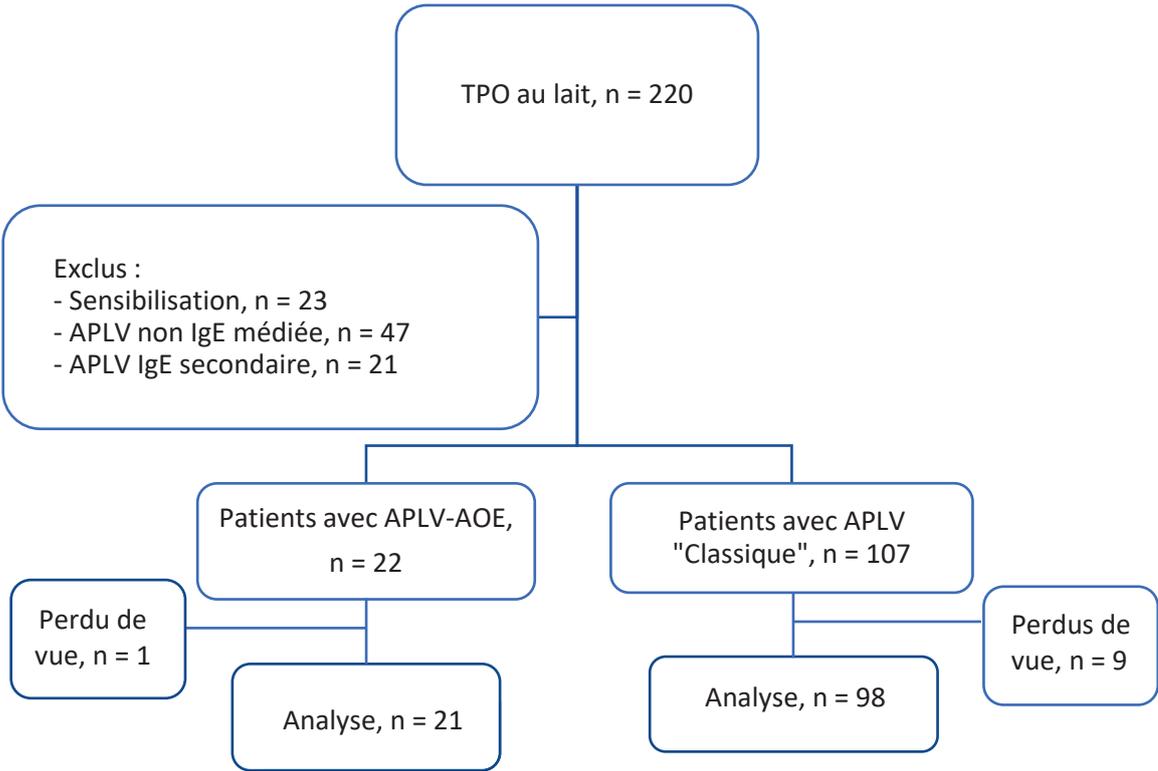


Figure 1. Flow Chart



a. Œdèmes des mains, 100% des cas



b. Œdèmes des pieds, 85.71% [70.75;100.00]) des cas



c. Régression totale des œdèmes,  
- 0% dans les deux heures suivant leurs formations  
- 80.95 % [64.16;97.75]) plus de 12 heures après

**Figure 2(1).** Manifestations cutanées de l'APLV-AOE



- d. Œdèmes en gant de box des deux mains et des deux pieds, non associés à une urticaire
- Erythémateux (100%)
  - Dououreux (80.00 % [55.21;100.00])
  - Tendus (71.43 % [37.96;100.00])

**Figure 2(2).** Manifestations cutanées de l'APLV-AOE

**Tableau 1. Comparaison des caractéristiques cliniques**

	Cas		Témoins	
	(n= 21)	IC 95% ou [quartiles]	(n=98)	IC 95% ou [quartiles]
Sexe : Garçons	12	57.14 % [35.98;78.31]	37	37.76 % [28.16;47.35]
Filles	9	42.86 % [21.69;64.02]	61	62.24 % [52.65;71.84]
Rang de naissance	1	[1;1]	2	[1;2]
Terme de naissance (SA)	40	[40;41]	40	[38;40]
Poids de naissance (g)	3460	[2970;3570]	3350	[2930;3665]
ATCD d'allergie au 1 <sup>er</sup> degré	10	(47,62%) [26.26;68.98]	65 (n=96)	67.71 % [58.35;77.06]
- Alimentaire	4	(40.00 %) [9.64;70.36]	25	38.46 % [26.63;50.29]
- Respiratoire	6	(60.00%) [29.64;90.36]	53	81.54 % [72.11;90.97]
- Médicamenteuse	1	(10.00%) [0.00;28.59]	5	7.69 % [1.21;14.17]
Allaitement maternel	20	95.24 % [86.13;100.00]	98	100,00 %
Allaitement artificiel	1	4.76 % [0.00;13.87]	0	0,00 %
Compléments en maternité	10 (n = 18)	55.56 % [32.60;78.51]	41(n=79)	
Age du sevrage (mois)***	1	[1 ;1]	5,5	[4 ;7]
Durée du sevrage (jours)***	6,50	[5,75 ;7]	1	[0 ;4]
Age de la réaction (mois)***	1,15	[0,75 ;1,54]	5,03	[3,16 ;6,52]
Biberons avant la réaction	(n = 16)	.	(n=84)	
- 1-2 : ***	0	0.00 %	48	57.14 % [46.56;67.73]
- 3 à 10 : **	11	68.75 % [46.04;91.46]	26	30.95 % [21.07;40.84]
- > 10 :	5	31.25 % [8.54;53.96]	10	11.90 % [4.98;18.83]
Délai biberon/réaction :	(n = 17)	.	(n=69)	
- < 30 min : ***	2	11.76 % [0.00;27.08]	48	69.57 % [58.71;80.42]
- 30min-1heure :	3	17.65 % [0.00;35.77]	9	13.04 % [5.10;20.99]
- 1 à 2 heures :	5	29.41 % [7.75;51.07]	9	13.04 % [5.10;20.99]
- > 2 heures : ***	7	41.18 % [17.78;64.57]	3	4.35 % [0.00;9.16]
Dose réactogène :	(n = 16)	.	(n=79)	
- Gouttes : **	0	0.00 %	29	36.71 % [26.08;47.34]
- Biberon non entier :	1	6.25 % [0.00;18.11]	15	18.99 % [10.34;27.64]
- Biberon entier : ***	15	93.75 % [81.89;100.00]	35	44.30 % [33.35;55.26]
Urticaire	19	90.48 % [77.92;100.00]	90 (n=93)	96.77 % [93.18;100.00]
Œdèmes :	.	.	(n=82)	
- Mains ***	21	100.00 %	5	6.10 % [0.92;11.28]
- Pieds ***	18	85.71 % [70.75;100.00]	5	6.10 % [0.92;11.28]
- Visage	8	38.10 % [17.32;58.87]	33	40.24 % [29.63;50.86]
- Thorax/Abdomen	0	0,00 %	6	7.32 % [1.68;12.95]
Symptômes digestifs	10 (n=20)	50.00 % [28.09;71.91]	37 (n=87)	42.53 % [32.14;52.92]
Symptômes respiratoires	2 (n=20)	10.00 % [0.00;23.15]	29 (n=86)	33.72 % [23.73;43.71]
Fièvre	1 (n=1)	5.00 % [0.00;14.55]	3 (n=86)	3.49 % [0.00;7.37]
Délai de disparition :	.	.	(n=54)	
- < 2 heures ***	0	0,00 %	30	55.56 % [42.30;68.81]
- < 12 heures	4	19.05 % [2.25;35.84]	12	22.22 % [11.13;33.31]
- < 24 heures **	9	42.86 % [21.69;64.02]	5	9.26 % [1.53;16.99]
- > 24 heures *	8	38.10 % [17.32;58.87]	7	12.96 % [4.00;21.92]
Laits de régime :	.	.	(n=90)	
- Allaitement maternel	6	28.57 % [9.25;47.89]	41	45.56 % [35.27;55.84]
- HPLV	19	90.48 % [77.92;100.00]	59	65.56 % [55.74;75.37]
- LDR	5	23.81 % [5.59;42.03]	21	23.33 % [14.60;32.07]
- FAA	0	0,00 %	8	8.89 % [3.01;14.77]
Allergies prouvées :	(n=19)	.	(n=86)	
- Alimentaires ***	2	10.53 % [0.00;24.33]	50	58.14 % [47.71;68.57]
- Respiratoires	0	0,00 %	6	6.98 % [1.59;12.36]
Sensibilisations :	(n=20)	.	(n=86)	
- Alimentaires	8	40.00 % [18.53;61.47]	53	61.63 % [51.35;71.91]
- Respiratoires	2	10.00 % [0.00;23.15]	19	22.09 % [13.32;30.86]
Asthme :	1 (n=14)	7.14 % [0.00;20.63]	13 (n=66)	19.70 % [10.10;29.29]
Eczéma :	7 (n=14)	50.00 % [23.81;76.19]	35 (n=66)	53.03 % [40.99;65.07]
Tests cutanés précoces :	(n=11)	.	(n=33)	
- Positifs *	4	36.36 % [7.94;64.79]	25	75.76 % [61.14;90.38]

\* = p< 0,05, \*\* = p< 0,01, \*\*\* = p<0,001\*\*\* ; n = x : nombre de données disponibles

tests cutanés précoces : réalisés moins d'un mois après la réaction

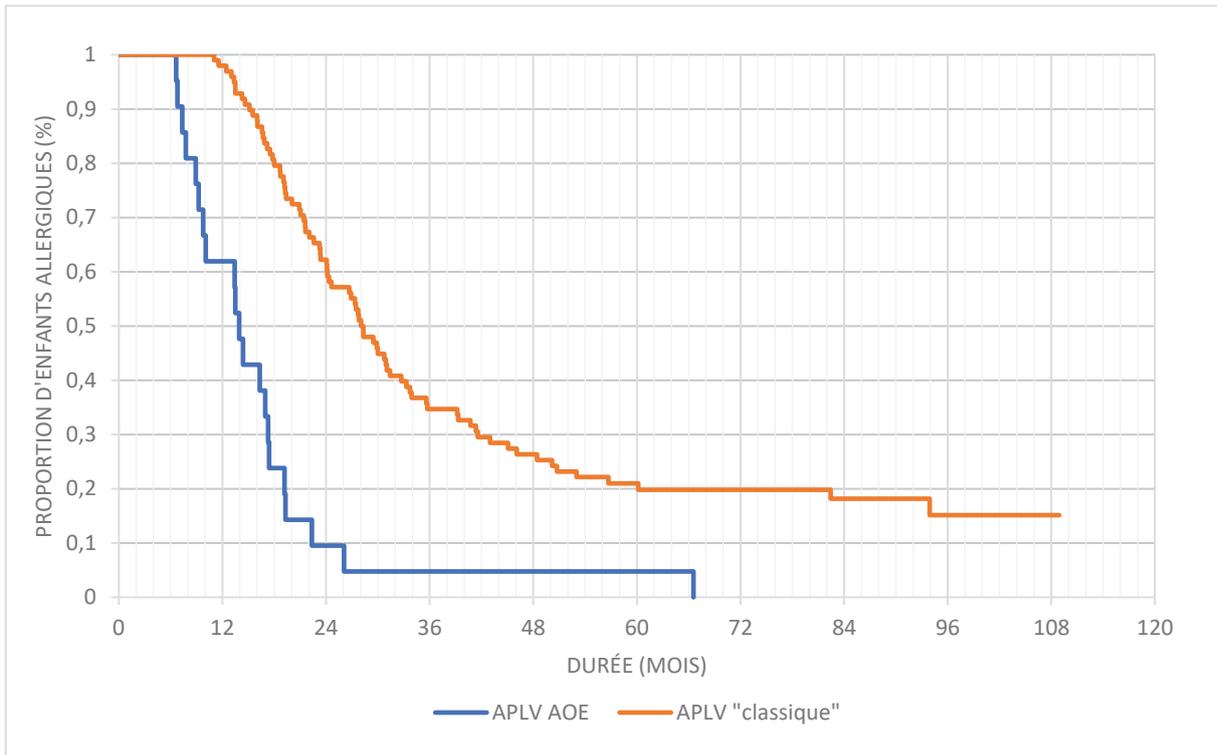
**Tableau 2.** Comparaison des IgE spécifiques

	<b>Cas</b>		<b>Témoins</b>	
	(n=21)	IC 95% ou [quartiles]	(n=98)	IC 95% ou [quartiles]
Nombre de tests réalisés précocement ***	17	80.95 % [64.16;97.75]	47	47.96 % [38.07;57.85]
Nombre de tests recontrôlés ***	17	80.95 % [64.16;97.75]	44	44.90 % [35.05;54.75]
Délai du contrôle (mois)	6,49	[4,59 ;8,20]	7,52	[6,38 ;9,71]
Prédominance à T0				
- $\alpha$ -lactalbumine	1	5.88 % [0.00;17.07]	10	21.28 % [9.58;32.98]
- $\beta$ -lactoglobuline ***	16	94.12 % [82.93;100.00]	19	40.43 % [26.40;54.46]
- Caséine **	0	0.00 %	15	31.91 % [18.59;45.24]
Prédominance à T1				
- $\alpha$ -lactalbumine	4	23.53 % [3.37;43.69]	7	15.91 % [5.10;26.72]
- $\beta$ -lactoglobuline	2	11.76 % [0.00;27.08]	11	25.00 % [12.21;37.79]
- Caséine	5	29.41 % [7.75;51.07]	16	36.36 % [22.15;50.58]
IgE Lait de vache †				
- A T0 *	10,5	[5,23 ;24,8]	4,88	[1,93 ;14,73]
- A T1 **	0,63	[0,09 ; 2,41]	3,21	[0,72 ;12,55]
IgE $\alpha$ -lactalbumine †				
- A T0	0,8	[0,5 ;4,04]	0,73	[0 ; 1,70]
- A T1 **	0,18	[0 ;1,06]	1,85	[0,20 ;8,25]
IgE $\beta$ -lactoglobuline †				
- A T0 ***	9,98	[6,52 ;21,5]	2,37	[0,39 ;6,21]
- A T1 **	0,14	[0 ;0,43]	1,32	[0,14 ;3,86]
Caséine :				
- A T0	0,62	[0,27 ;2,52]	0,55	[0,16 ;1,58]
- A T1 **	0,19	[0 ;0,22]	1,99	[0,28 ;5,31]

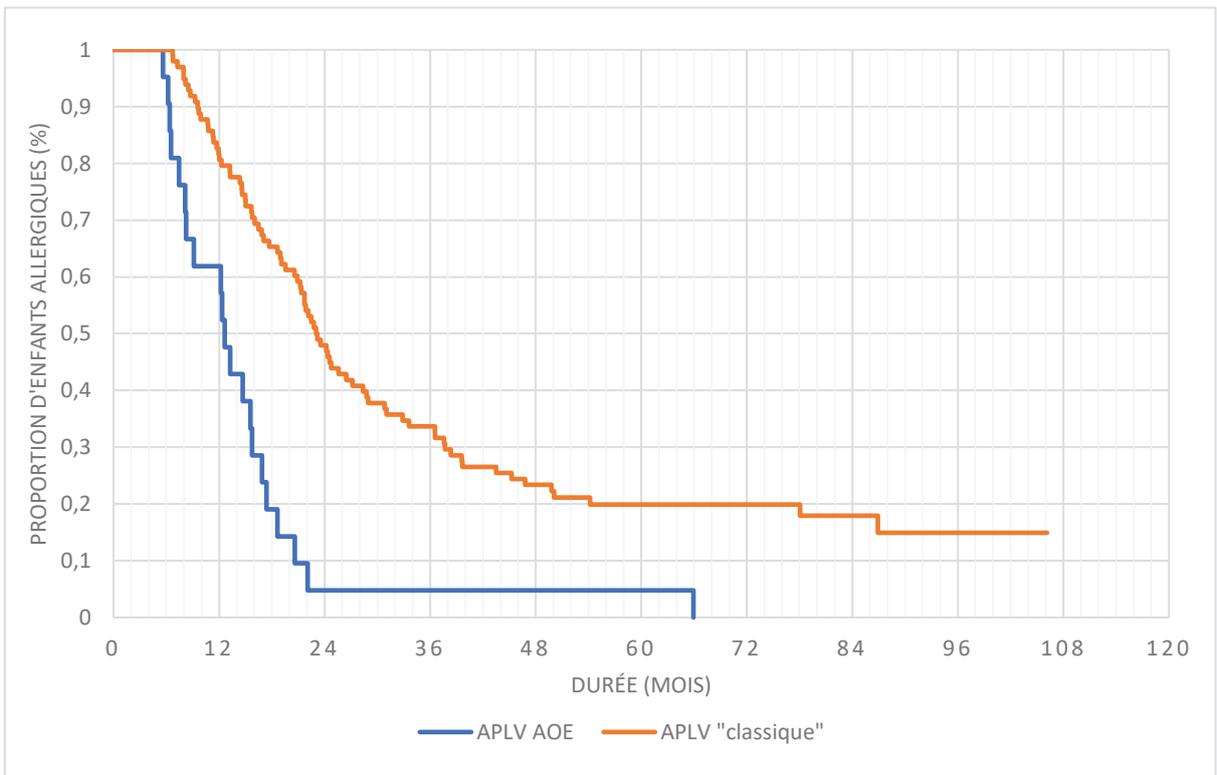
\* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ \*\*\*

† : décroissance significative des IgE spécifiques entre T0 et T1 chez les cas ( $p < 0,05$ )

‡ : décroissance significative des IgE spécifiques entre T0 et T1 chez les témoins ( $p < 0,05$ )



**3a. Comparaison des âges d'acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache**



**3b. Comparaison des délais entre la réaction et l'acquisition de tolérance**

**Figure 3.** Courbes de Kaplan Meyer

## G. ANNEXES

### Annexe 1. Questionnaire présenté aux parents

1. Quel est le rang de votre enfant dans la fratrie ?
2. Quel est son terme de naissance ?
3. Quel est son poids de naissance ?
4. Il y a-t-il des personnes qui ont une allergie alimentaire ou respiratoire dans la famille ?  
*Oui/non – Lesquelles ?*
5. Avez-vous consommé du lait et/ou du fromage pendant la grossesse ?  
*Oui/Non*  
*Tous les jours/Plusieurs fois par semaine/Moins d'une fois par semaine ?*
6. Avez-vous allaité votre enfant ?  
*Oui/Non*
7. A-t-il reçu des compléments de lait artificiel à la maternité ?  
*Oui/non –*  
*Combien ? –*  
*Quelle marque ?*
8. Avez-vous consommé du lait/du fromage pendant l'allaitement ?  
*Oui/Non –*  
*Tous les jours/Plusieurs fois par semaine/Moins d'une fois par semaine ?*
9. A quel âge avez-vous débute le lait artificiel ?
10. Pour quelles raisons avez-vous arrêté l'allaitement ?  
*Repris du travail/Baisse de la lactation/Mauvaise prise pondérale/Fatigue*
11. Quel lait avez-vous utilisé pour le sevrage ?
12. Votre enfant a-t-il présenté des signes cutanés/digestifs/respiratoires après les premiers biberons ? Lesquels ?
13. Combien de temps après l'introduction du premier biberon a eu lieu la réaction qui vous a amené à consulter ?
14. Combien de temps s'est-t-il passé entre le dernier biberon et l'apparition des signes cliniques qui vous ont amenés à consulter ?
15. Lors de l'épisode qui vous a menés à consulter, votre enfant a-t-il eu des plaques rouges ?  
*Oui/Non*
16. Votre enfant a-t-il eu des parties de son corps gonflées ?  
*Oui/Non –*  
*Mains/Visage/Pieds ?*
17. Si oui : de quelle couleur était les extrémités ?  
*Rouges/Blanches/Bleues*
18. Etaient-elles chaudes/froides ?
19. Etaient-elles dures ou molles ?
20. Votre enfant a-t-il vomi ?  
*Oui/Non*
21. A-t-il eu des selles liquides ?  
*Oui/Non*

22. Votre enfant a-t-il eu de la fièvre ?  
*Oui/Non*
23. Votre enfant a-t-il eu le nez pris ? Le nez qui coule ?  
*Oui/Non*
24. Votre enfant a-t-il eu un épisode d'hypotonie ?  
*Oui/non*
25. Y avait-il des gens enrhumés dans l'entourage ?  
*Oui/Non*
26. Votre enfant avait-il la peau sèche ? Avait-il de l'eczéma ?  
*Oui/Non*
27. Quel était la date et le dernier poids avant l'épisode écrit dans le carnet de santé ?
28. En combien de temps ont disparu les signes cliniques ?
29. Quel régime avez-vous adopté pour votre enfant ?  
*Nutramigen/petitjunior/Allaitement maternel/Autres*
30. A quel âge avez-vous commencé la diversification ?
31. Quels aliments avez-vous eu peur de donner ?
32. Votre enfant a-t-il consommé accidentellement du fromage/des yaourts au cours de ce régime alimentaire ?  
*Oui/Non*
33. Votre enfant a-t-il consommé accidentellement du lait ?  
*Oui/Non*
34. Si oui, a-t-il réagi de manière clinique ?  
*Oui/non*
35. Votre enfant présente-t-il aujourd'hui une allergie alimentaire ou une allergie respiratoire ?  
*Oui/Non – Lesquelles ?*
36. Votre enfant consomme-t-il actuellement du lait ?  
*Oui/Non*
37. Votre enfant est-il sujet à l'eczéma ou l'asthme ?  
*Oui/Non*
38. Avez-vous des photos du premier épisode de réaction ? Si oui, est-il possible que vous nous les fassiez parvenir ?

Annexe 2.

**Tableau 3.** Taux de participation

	<b>Cas</b> (n=21) IC 95%	<b>Témoins</b> (n=98) IC 95%
Réponses	13 61.90 % [41.13;82.68]	55 56.12 % [46.30;65.95]
Pas de réponses	7 33.33 % [13.17;53.50]	35 35.71 % [26.23;45.20]
Appel impossible	1 4.76 % [0.00;13.87]	8 8.16 % [2.74;13.58]
Refus	0 0.00 %	0 0.00 %

\* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ \*\*\*

## H. BIBLIOGRAPHIE

1. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Wegrzyn et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in PrimaryCare) guideline. *Clin Transl Allergy* 2017;7:26.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
3. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
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;44:642–72.
5. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
6. Flom J D, Sicherer S H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients* 2019;11:1051.
7. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77–82.
8. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen A E, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:23–8.
9. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer S H, Wood RA, Bock S A, 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* 2010;126:798–806.
10. Zacharisen M C. Pediatric urticaria and angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1999;19:363-82.
11. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:813–4.
12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41–58.
13. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
14. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:3-11.

15. Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric Angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;34:250–9.
16. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and Angio-Oedema. *British Journal of Dermatology* 1969;81:588-97.
17. Challier P, Huguet P. Œdèmes périphériques révélateurs d'une APLV : deux observations. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:86.
18. Doan C, Mars A, Pouessel G. Allergie aux protéines du lait de vache révélée par un angio-œdème isolé des membres inférieurs. *Rev Fr Allergol* 2011;51:364.
19. de Boer FA, Rake JP. Een zuigeling met acute zwelling van handen en voeten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A2782.
20. Mistry R, Potter P, Adams G. Angioedema of hands and feet in infants under the age of 6 months: an atypical presentation of cow milk allergy. *Current allergy and clinical immunology* 2014;27:237.
21. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121:1219-24.
22. Hisano S, Hahn S, Kuemmerle NB, Chan J, DeSantos N. Edema in childhood. *Kidney International* 1997;51:100-4
23. Launay D. Angioœdème: diagnostics différentiels. *Presse Med* 2015;44(1): 30-6.
24. Atton G, Gordon K, Brice G, Keeley V, Riches K, Ostergaard P et al. The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1634-9
25. Lanning P, Similä S, Suramo I, Paavilainen T. Lymphatic abnormalities in Noonan's syndrome. *Pediatr Radiol* 1978;7:106-9.
26. Tshilolo L, Mukendi R, Girot R. La drépanocytose dans le sud du Zaïre. Étude de deux séries de 251 et 340 malades suivis entre 1988 et 1992. *Archives de Pédiatrie* 1996;3:104-11.
27. Jones HE. Symmetrical peripheral oedema in infants. *Arch Dis Child*. 1960;35:192-6.
28. 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* 1999;104:457-61.
29. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol* 2017;198:557-63.
30. Szépfalusi Z, Pichler J, Elsässer S, van Duren K, Ebner C, Bernaschek G, et al. Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:530-6.
31. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020;521:20-31.

32. Sorva R, Mäkinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:787-92.
33. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*, 2008;63:882-90.
34. Follain, Cécile. Les laits infantiles : analyse comparative et rôle du pharmacien. Thèse : Pharmacie : Université de Rouen : 2015.
35. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7.
36. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-4.
37. Chen WL, Hwang MT, Liao CY, Ho JC, Hong KC, Mao SJT.  $\beta$ -Lactoglobulin is a Thermal Marker in Processed Milk as Studied by Electrophoresis and Circular Dichroic Spectra. *Journal of Dairy Science*. 2005;88:1618-30.
38. Perrier C, Corthésy B. Gut permeability and food allergies. *Clinical & Experimental Allergy* 2011;41: 20-28
39. Boutin A, Liabeuf V, Agabriel C, Cleach I, Vitte J. Profil de sensibilisation moléculaire aux protéines du lait de vache : évolution de 0 à 16ans. *Rev Fr Allergol*. 2015;55:219
40. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Briende A, Chouraouf JP, Darmaung D, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch de Pédiatrie*. 2013;20:29-48.
41. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
42. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
43. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy*. 1990;45:587-96.
44. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural Course and Risk Factors for Persistence of IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161:482-87
45. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
46. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.

## **INTRODUCTION**

L'allergie aux protéines de lait de vache révélée par des angio-œdèmes des extrémités (APLV-AOE) est une forme clinique d'APLV du nourrisson récemment décrite et encore méconnue.

## **MATERIEL ET METHODE**

L'objectif de notre travail est de décrire une cohorte de 21 nourrissons ayant révélé une APLV entre 2013 et 2017 par des œdèmes des mains et/ou des pieds et d'en comparer les particularités cliniques, paracliniques et pronostiques à celles de patients ayant une APLV plus « classique ».

## **RESULTATS**

Ce phénotype d'APLV est une forme clinique d'APLV IgE médiée révélée par un œdème symétrique des mains et/ou des pieds plusieurs jours après l'introduction du lait de vache dans l'alimentation et plusieurs heures après la consommation du dernier biberon de lait artificiel. L'analyse comparative avec 98 témoins présentant une APLV « classique » met en évidence chez les cas une apparition plus précoce des symptômes (1,15 mois [0,75 ;1,54] chez les cas contre 5,03 mois [3,16;6,52] chez les témoins,  $p < 0,001$ ), avec un profil d'IgE spécifiques prédominant sur la  $\beta$ -lactoglobuline (94.12 % des profils d'IgE spécifiques [82.93;100.00] chez les cas contre 40.43% [26.40;54.46] chez les témoins,  $p < 0,001$ ) et une acquisition de tolérance prouvée par un test de provocation oral plus rapide (13,93 mois [9,25 ;17,41] chez les cas contre 28,01 mois [19,28;50,16] chez les témoins,  $p < 0,001$ ).

## **DISCUSSION**

La localisation atypique et l'apparition progressive des angio-œdèmes de l'APLV-AOE contrastent avec les caractéristiques des angio-œdèmes déclenchés lors d'une APLV « classique » qui apparaissent habituellement dans la première heure suivant la prise du biberon et qui touchent préférentiellement le visage avec une atteinte des lèvres, des paupières et de la langue. L'âge précoce et la symptomatologie modérée des patients avec angio-œdèmes des extrémités sont peut-être en rapport avec la prédominance de la  $\beta$ -lactoglobuline, ce qui, associée à une décroissance rapide des IgE spécifiques, semble être un facteur de bon pronostic d'acquisition de tolérance chez les nourrissons présentant ce phénotype.

Nous proposons d'appeler ce phénotype particulier d'APLV IgE dépendante « le Syndrome Pieds Mains Biberon » .