

Fait clinique

Allergie aux protéines du lait de vache sans allergie associée au lait de brebis chez l'adulte

Allergy to cow milk proteins without accompanying allergy to sheep milk proteins in an adult

C. Barnig^a, U. Schulmeister^b, I. Swoboda^b, J.C. Bessot^a, S. Spitzauer^b, G. Pauli^{a,*}

^a Service de pneumologie–EA 3771 Inserm U 425, hôpital Lyautey,

hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, B.P. 426–67091 Strasbourg cedex, France

^b Medical university of Vienna, general hospital of Vienna, Inst. of clin. and med., laboratory diagnostics, Vienna, Austria

Reçu le 6 octobre 2005 ; accepté le 10 octobre 2005

Disponible sur internet le 15 novembre 2005

Résumé

L'allergie IgE médiée aux protéines de lait de vache est fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant, mais peut également apparaître à l'âge adulte. L'allergie aux protéines de lait de vache est souvent associée à une allergie aux laits de chèvre et de brebis. L'allergie isolée aux protéines dérivées de lait de brebis sans allergie associée au lait de vache semble plus exceptionnelle. Nous rapportons l'observation originale d'une patiente présentant une allergie aux protéines du lait de vache apparue à l'âge adulte, sans allergie associée aux protéines dérivées du lait de brebis. Les résultats des tests cutanés, des dosages d'IgE spécifiques (RAST et dot-blot) sont en faveur d'une sensibilisation à différentes protéines présentes dans les laits de vache, de chèvre et de brebis, mais avec une réaction très positive et spécifique vis-à-vis des caséines d'origine bovine (α -caséine et κ -caséine).

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

IgE-mediated milk protein allergy is common among infants and young children but it can also develop in adult life. People affected by cow milk protein allergy may often develop allergy to sheep or goat milk. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow milk seems exceptional. Here we report the case of a patient with an allergy to proteins derived from cow milk that first appeared in adulthood, with good tolerance to proteins derived from sheep milk. The results of skin prick tests and the measurement of specific IgEs (CAP-RAST and dot-blot) are in favor of multiple sensitization to different proteins from cow, goat and sheep milk, but with a strong and specific response to bovine caseins (α and κ -caseins).

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Lait de vache ; Lait de brebis ; Caséines

Keywords: Food allergy; Cow milk; Sheep milk; Casein

L'allergie aux protéines du lait est fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant, mais elle peut également apparaître à l'âge adulte ; les caséines constituent alors les principales pro-

téines allergisantes présentes dans le lait et ses dérivés, tel le fromage. Des réactions croisées vis-à-vis de laits de différentes espèces animales ont été décrites [1]. Des allergies isolées aux laits de chèvre et de brebis, sans allergie associée au lait de vache, ont fait l'objet de plusieurs publications chez l'enfant et l'adulte [2–8]. Nous rapportons une observation d'allergie au fromage fabriqué à partir de lait de vache et de chèvre, sans

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr (G. Pauli).

allergie associée au fromage à base de lait de brebis. Cette entité clinique, qui paraît exceptionnelle, correspond à une sensibilisation à des épitopes particuliers des caséines, et montre la grande variabilité de la réponse IgE vis-à-vis des protéines du lait, en particulier vis-à-vis des caséines.

1. Observation clinique

Une patiente de 55 ans consulte pour investigations complémentaires après la survenue de plusieurs épisodes anaphylactiques apparus après l'ingestion de fromage de vache. Les premiers symptômes sont en fait survenus à l'âge de 38 ans : l'ingestion de fromage de vache, jusque-là bien tolérée, lui déclenche un prurit buccopharyngé, un œdème de la luvette, et une légère dysphagie.

La patiente fait d'abord une éviction complète de tous les fromages. Lors d'un séjour en Turquie, elle mange de la feta de brebis, d'abord en petites quantités, puis en quantités plus importantes, et ne note aucun effet secondaire. Elle consomme alors sans restriction des fromages de brebis (Corse, Pyrénéen, Roquefort...), à pâte cuite ou crue. Par inadvertance, elle consomme à deux reprises des bleus de Bresse et d'Auvergne, tous deux fabriqués à partir de lait de vache. Dans les 15 minutes qui suivent, elle présente un syndrome oral avec dysphagie sévère, une réaction anaphylactique avec malaise généralisé, prurit généralisé, urticaire, nausées et vomissements. Elle constate également après l'ingestion de fromage de chèvre, un syndrome oral avec dysphagie, ainsi qu'une rhinite séreuse intense 15 minutes plus tard. Enfin, elle signale un épisode d'anaphylaxie à l'effort, survenu après la consommation de barres énergétiques contenant des protéines de lait, ingérées avant une descente à ski, et entraînant un prurit généralisé et un malaise 30 minutes plus tard. Lors de ces différents épisodes, la patiente a été traitée par antihistaminiques et corticoïdes intraveineux. L'injection d'adrénaline n'a pas été effectuée, la tension artérielle mesurée lors des deux épisodes n'était pas abaissée. La patiente signale un dégoût des laitages dans l'enfance, elle a

présenté des douleurs abdominales après ingestion de mets préparés à base de laitage, elle ne consomme ni lait, ni yaourts. Elle tolère les viandes cuites et crues.

Les prick tests pour les pneumallergènes (acariens, allergènes d'animaux domestiques, pollens d'arbres, pollens de graminées, pollens d'herbacées, moisissures) sont négatifs. Le prick test effectué avec du lait de vache est positif avec une papule de 7 mm de diamètre pour un témoin phosphate de codéine à 5 mm. La réalisation de prick tests avec des aliments frais donne les résultats suivants : nettement positif (7 mm) pour le fromage de vache (Bleu d'Auvergne), discrètement positif (2 mm) pour le fromage de chèvre (Chavroux), et négatif pour le fromage de brebis (Roquefort).

La recherche d'IgE spécifiques (CAP-RAST Pharmacia) est positive pour le lait de vache (8,26 KU/l), le lait de chèvre (30 KU/l), l'alpha-lactalbumine (2,15 KU/l), la caséine (1,22 KU/l), le fromage de vache (pâte cuite) (1,48 KU/l). Les IgE spécifiques ne sont que faiblement positives pour le fromage de vache à pâte fermentée (0,62 KU/l), et la β -lactalbumine (0,35 KU/l).

Compte tenu de la sévérité des accidents rapportés, il n'a pas été effectué de test de provocation orale.

La détection d'IgE spécifiques est également réalisée par dot-blot (laboratoire de pathologie expérimentale, université de Vienne, Pr R. Valenta) vis-à-vis d'extraits de lait de vache, de brebis, de chèvre, de cheval, vis-à-vis des caséines alpha, bêta, kappa, et vis-à-vis de caséines de différentes espèces animales : vache, brebis, chèvre. Des IgE spécifiques vis-à-vis d'autres allergènes du lait : α -lactalbumine, β -lactoglobulines A et B, sérumalbumine bovine et sérumalbumine de brebis sont également mises en évidence (Fig. 1). Les résultats les plus marquants sont une sensibilisation in vitro vis-à-vis des trois laits (vache, brebis, chèvre), de l'alpha-lactalbumine (ce qui confirme les résultats du CAP-RAST) ; une sensibilisation très marquée aux caséines d'origine bovine est notée, ainsi qu'une sensibilisation aux α -lactalbumines et β -lactoglobulines de vache, de même qu'à l'albumine de bovin et de brebis.

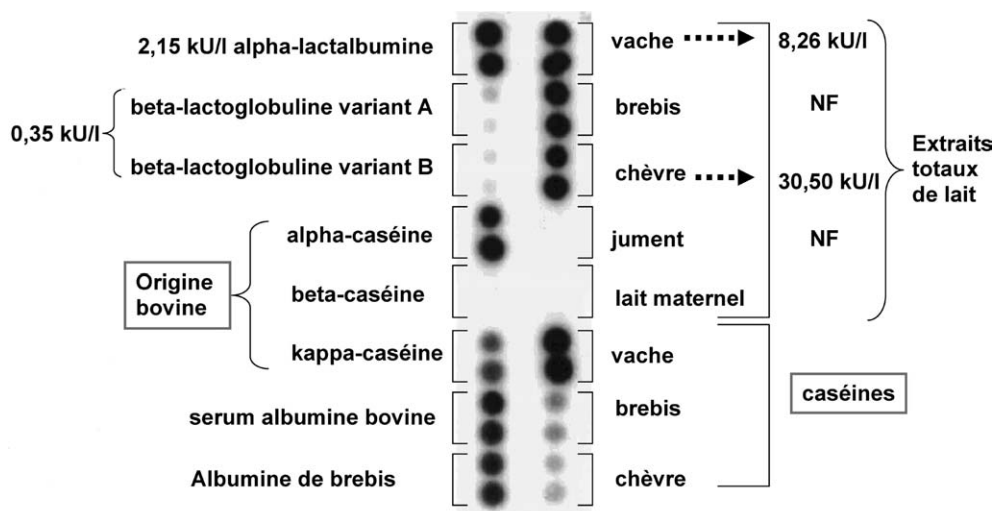


Fig. 1. Dot-blot avec le sérum de la patiente et différents extraits allergéniques (extraits de laits totaux de différentes espèces animales et allergènes individuels) et résultats du CAP-RAST.

2. Discussion

Les cas d'allergie isolée à des laits provenant de certaines espèces animales avec tolérance à d'autres laits provenant d'espèces différentes n'ont été décrits que depuis une dizaine d'années [2–8]. Les sensibilisations rapportées concernent à la fois le lait de brebis et de chèvre. Le diagnostic suggéré par les données cliniques a été confirmé par des tests cutanés et des tests *in vitro*. Ces réactions sont survenues à la fois chez l'adulte et l'enfant (cinq cas sur 11 rapportés dans la littérature se sont déclarés à l'âge adulte). Notre observation a un profil de sensibilisation différent puisque la patiente tolérait le fromage de brebis mais était allergique au fromage de vache et de chèvre (plusieurs épisodes étant survenus lors de la réintroduction du fromage de vache).

Les allergènes potentiellement responsables de l'allergie au lait proviennent du lactosérum (20 % des protéines du lait) et des caséines (80 % des protéines du lait). Dans le lactosérum, certains allergènes sont sécrétés par les glandes mammaires (β -lactoglobuline Bos d 5, qui fait partie de la famille des lipocalines, et α -lactoglobuline Bos d 4). D'autres allergènes sont d'origine sérique (sérumalbumine bovine Bos d 6, immunoglobuline), certains ne sont retrouvés qu'à l'état de trace : la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme. Les caséines comprennent quatre classes de protéines : α -S1, α -S2, β et κ -caséine. Wal et al. [10] ont étudié les fréquences de sensibilisation en étudiant un nombre élevé de sérums provenant de patients présentant une allergie au lait. La plupart des patients étaient sensibilisés à plusieurs allergènes (33 % à un seul allergène, 41 % à deux allergènes, et 26 % à plusieurs allergènes). La majorité des patients étaient sensibilisés aux caséines (72 %) [9,10]. Une sensibilisation à la β -lactoglobuline et à l' α -lactalbumine était observée chez respectivement 50 et 19 % des patients. D'après les résultats des investigations immunologiques effectuées dans le cas présenté (tests cutanés, dot-blot, dosage d'IgE sériques), la patiente est polysensibilisée à plusieurs allergènes du lait : l' α -lactalbumine, la sérum albu-

mine bovine, les caséines α et κ , et plus faiblement la β -lactoglobuline. Ce profil immunologique ne rend cependant pas compte de la responsabilité des différents allergènes du lait dans la symptomatologie clinique observée. En effet, d'après l'histoire clinique, un allergène spécifique au lait de vache, non présent dans les laits des autres ruminants, est responsable des réactions allergiques présentées, celles-ci se reproduisant à chaque réintroduction du fromage de vache, alors qu'elles ne peuvent pas être affirmées pour le fromage de chèvre (réintroduction non effectuée). La sensibilisation à la sérum albumine bovine est fréquente et rarement responsable d'allergie au lait de vache, sauf dans les cas où elle est associée à une allergie à la viande de bœuf [11,12], ce qui n'est pas le cas pour la patiente. La pertinence clinique de la sensibilisation à l' α -lactoglobuline bovine qui a une homologie de structure de 74 % avec l' α -lactoglobuline humaine [13] ne pourrait s'expliquer que si des différences de structure importantes existaient entre les α -lactoglobulines des différentes espèces. Cependant, ces sensibilisations immunologiques vis-à-vis des allergènes du lactosérum (sérum albumine bovine et α -lactoglobuline) peuvent contribuer aux réactions fortement positives observées au dot-blot vis-à-vis des extraits de lait entier de vache, de chèvre et de brebis. L'hypothèse la plus plausible dans notre observation (Fig. 2) est celle d'une sensibilisation aux caséines qui ont été fortement incriminées dans l'allergie au lait, et aux dérivés riches en caséines tels que les fromages [14,15]. De plus, la sensibilisation aux caséines a été impliquée dans des allergies alimentaires à certains laits, s'accompagnant de tolérance vis-à-vis de laits provenant d'espèces différentes [16]. Chatchatee et al. ont pu montrer que les épitopes reconnus au niveau des α -S1-caséines étaient différents selon que les sérums étudiés provenaient de sujets ayant une allergie au lait en bas âge (< 3 ans), ou une allergie persistante au-delà de neuf ans [17]. En ce qui concerne la spécificité des IgE vis-à-vis des α -caséines des trois ruminants (vache, chèvre, brebis), Spuergin et al. ont montré que des différences restreintes dans la séquence primaire d'acides aminés des caséines de différentes espèces

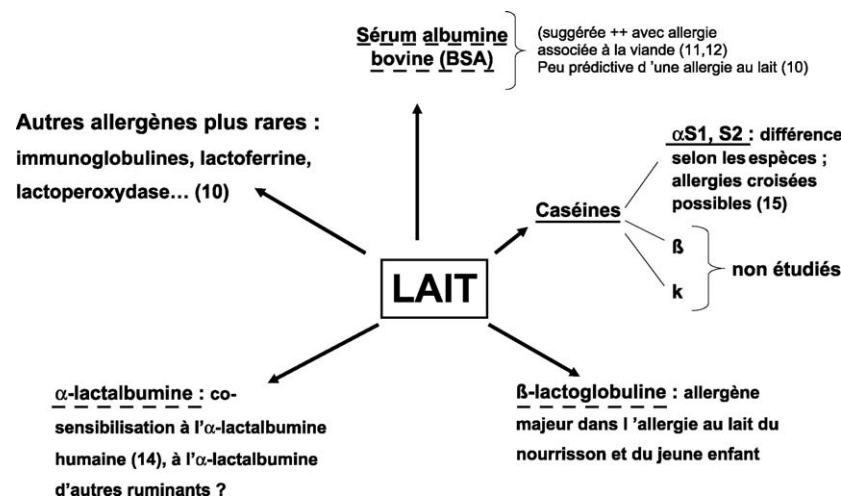


Fig. 2. Représentation schématique des allergènes du lait pouvant entraîner une sensibilisation et une allergie au lait.

--- Allergènes ayant entraîné une sensibilisation dans l'observation décrite.

— Allergènes pertinents sur le plan clinique et responsable de la spécificité d'espèce observée.

animales pouvaient être responsables de spécificités IgE et IgG différentes, mais ils relèvent également par des expériences d'inhibition, l'existence de sensibilisations croisées fréquentes [15].

Cette observation diffère des cas cliniques jusque-là rapportés dans la littérature, qui tous montrent qu'une allergie isolée au lait de brebis n'est pas associée à une allergie au lait de vache. Il s'agit en effet du premier cas où la situation est inverse, associant une tolérance aux protéines du lait de brebis avec une allergie aux protéines du lait de vache, particulièrement aux caséines (symptômes cliniques initialement reconnus après ingestion de fromage de vache, et tests cutanés positifs au fromage de vache). Cette réponse IgE différente témoigne de l'extrême variabilité des réponses IgE à l'échelle individuelle. Par ailleurs, cette observation souligne également la diversité des allergènes du lait pouvant induire des IgE spécifiques variées dont la responsabilité clinique ne peut être appréciée avec certitude, ni par les tests biologiques, ni par les tests cutanés. Dans le cas décrit, les sensibilisations vis-à-vis de la sérum albumine bovine et de l' α -lactalbumine démontrées in vitro pourraient simplement rendre compte des sensibilisations détectées en dot-blot vis-à-vis des extraits de lait ; elles ne semblent cependant pas pertinentes sur le plan clinique.

L'application des techniques de biologie moléculaire permettra de mieux caractériser dans le futur les allergènes auxquels peuvent être sensibilisés les sujets allergiques au lait, et de mieux préciser les allergies croisées en liaison avec des allergènes croissant provenant de laits de différentes espèces. La confrontation avec les données cliniques restera cependant indispensable, les allergies croisées détectées par les techniques de biologie moléculaire n'ayant pas obligatoirement de traduction clinique.

Références

- [1] Stoger P, Wüthrich B. Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:399–407.
- [2] Wüthrich B, Johansson SGO. Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:270–3.
- [3] Calvani Jr. M, Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 1998;157:17–9.
- [4] Umpierrez A, Quirce S, Maranon F, Cuesta J, Garcia-Villamaza Y, Lahoz C, Sastre J. Allergy to goat and sheep cheese with good tolerance to cow cheese. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1064–8.
- [5] Bessot JC, Pauli G. Allergie croisée et non croisée aux protéines des laits de vache, de chèvre et de brebis. *Rev Fr Allergol* 1999;39:382 (Abst).
- [6] Lamblin C, Bourrier T, Orlande JP, Sauvage C, Wallaert B. Allergie aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:165–8.
- [7] Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy* 2002;57:1091–2.
- [8] Bidat E, Rance F, Baranes T, Goulamhosus S. L'allergie au lait de chèvre ou de brebis sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol* 2003;43:273–7.
- [9] Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wal JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:235–44.
- [10] Wal JM, Bernard H, Clement G, et al. Characterization of allergens in milk. *Curr Allergy Clin Immunol* 2001;14:4–10.
- [11] Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293–300.
- [12] Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. Meat allergy: I – Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef sensitive children. *J Am Coll Nutr* 1995;14:239–44.
- [13] Findlay JB, Brew K. The complete amino-acid sequence of human [alpha]-lactalbumin. *Eur J Biochem* 1972;27:65–86.
- [14] Kohono Y, Honma K, Saito K, Shimojo N, Tsunoo H. Preferential recognition of primary protein structures of casein by IgG and IgE antibodies of patients with milk allergy. *Ann Allergy* 1994;73:419–22.
- [15] Spuergerin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of α -caseins from cow, sheep and goat. *Allergy* 1997;52:293–8.
- [16] Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999;29:997–1004.
- [17] Chatchatee P, Jarvinen K, Bardina L, Beyer K, Sampson H. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on [alpha]S1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379–83.