



Reçu le :
31 août 2011
Accepté le :
2 décembre 2011

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité

Cow's milk protein allergy through human milk

M. Denis^{a,*}, I. Loras-Duclaux^a, A. Lachaux^{a,b}

^a Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

^b Faculté de médecine Lyon Est, université Lyon 1, 69373 Lyon, France

Summary

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the first allergy that affects infants. In this population, the incidence rate reaches 7.5%. The multiplicity and aspecificity of the symptoms makes its diagnosis sometimes complicated, especially in the delayed type (gastrointestinal, dermatological, and cutaneous). CMPA symptoms can develop in exclusively breastfed infants with an incidence rate of 0.5%. It, therefore, raises questions about sensitization to cow's milk proteins through breast milk. Transfer of native bovine proteins such as β -lactoglobulin into the breast milk is controversial: some authors have found bovine proteins in human milk but others point to cross-reactivity between human milk proteins and cow's milk proteins. However, it seems that a small percentage of dietary proteins can resist digestion and become potentially allergenic. Moreover, some authors suspect the transfer of some of these dietary proteins from the maternal bloodstream to breast milk, but the mechanisms governing sensitization are still being studied. Theoretically, CMPA diagnosis is based on clinical observations, prick-test or patch-test results, and cow's milk-specific IgE antibody concentration. A positive food challenge test usually confirms the diagnosis. No laboratory test is available to make a certain diagnosis, but the detection of eosinophil cationic protein (ECP) in the mother's milk, for example, seems to be advantageous since it is linked to CMA. Excluding cow's milk from the mother's diet is the only cure when she still wants to breastfeed. Usually, cow's milk proteins are reintroduced after 6 months of exclusion. Indeed, the prognosis for infants is very good: 80% acquire a tolerance before the age of 3 or 4 years. Mothers should not avoid dairy products during pregnancy and breastfeeding as preventive measures against allergy.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Résumé

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la première allergie à apparaître chez le nourrisson lorsque son alimentation contient des protéines lactées bovines. Dans cette population, sa prévalence peut atteindre 7,5 %. Des symptômes variés et aspécifiques rendent son diagnostic parfois délicat, notamment dans les formes retardées, ce qui explique en partie les variations de fréquence rapportées. Chez des enfants bénéficiant d'un allaitement maternel exclusif, on a relevé une prévalence allant jusqu'à 0,5 %. Cette donnée amène à s'interroger sur le rôle du lait maternel (LM) dans la sensibilisation aux protéines du lait de vache (PLV). Les voies de sensibilisation possibles sont le passage de protéines natives comme la β -lactoglobuline dans le lait humain ainsi que la sensibilisation in utero. Le diagnostic de l'APLV s'appuie sur la conjonction d'arguments cliniques et biologiques. En pratique, on peut effectuer des tests d'exclusion-réintroduction, des tests cutanés (prick-tests et patch-tests), doser les immunoglobulines E sériques spécifiques et, en cas de doute, réaliser un test de provocation orale. L'éviction des PLV du régime maternel est la seule solution compatible avec l'allaitement. On réintroduit habituellement ces protéines après 6 mois d'exclusion. Le pronostic de l'APLV du nourrisson est souvent favorable avec l'acquisition d'une tolérance chez l'enfant avant ses 3 ou 4 ans dans près de 80 % des cas. Le LM reste l'aliment qui répond le mieux aux besoins nutritionnels et immunitaires du nourrisson. En matière de prévention, il n'est pas recommandé d'exclure les PLV du régime maternel durant la grossesse et l'allaitement.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
e-mail : margaux.denis@live.fr

1. Abréviations

ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i>
AGPI	acides gras polyinsaturés
APLV	allergie aux protéines du lait de vache
ECP	<i>eosinophil cationic protein</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
Ig	immunoglobulines
IL	interleukine
LM	lait maternel
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCE	protéines cationiques d'éosinophiles
PLV	protéines du lait de vache
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TGFβ	<i>transforming growth factor beta</i>
Th1	lymphocyte T helper de type 1
Th2	lymphocyte T helper de type 2
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TPO	test de provocation orale
Treg	cellule T régulatrice
TRH	<i>thyrotropin-releasing hormone</i>

2. Définitions

Hypersensibilité alimentaire : réaction adverse et non toxique à certains aliments ; intolérance : hypersensibilité non allergique ; allergie au lait de vache : réaction d'hypersensibilité au lait de vache avec mécanismes immunologiques pouvant être IgE-médiée ou non (médiée par d'autres cellules immunes) ; atopie : tendance génétique à produire des IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la dermatite... ; allaitement exclusif : pratique consistant à ne donner au bébé aucun autre aliment liquide ou solide que le lait maternel, à l'exception d'éventuels médicaments ou vitamines.

3. Introduction

La prévalence de l'APLV dans la population générale varie de 0,1 à 7,5 %, la plaçant en quatrième position des allergies alimentaires en pédiatrie [1]. De nombreuses publications ont démontré le rôle protecteur du LM face aux allergies mais une APLV peut être exceptionnellement observée chez des enfants allaités lorsque les mères consomment des aliments contenant des PLV [2]. Les mécanismes immunitaires mis en jeu par l'allaitement, le rôle et la présence de protéines bovines intactes ou hydrolysées dans le LM ainsi que les voies de sensibilisation du nourrisson restent actuellement l'objet de controverses.

4. L'allergie aux protéines du lait de vache

L'APLV est la première allergie à apparaître chez l'enfant recevant une alimentation à base de PLV. Il s'agit d'une réaction reproductible liée à une ou plusieurs PLV et faisant appel à un mécanisme immunologique impliquant ou non les IgE [3] parfois des anticorps et des cellules à la fois [4]. La forme à IgE est plus facilement diagnostiquée et actuellement mieux étudiée.

Le lait de vache contient 30 à 35 g/L de protéines dont environ 80 % de caséines et 20 % de protéines du lactosérum (β-lactoglobuline, α-lactalbumine, sérumalbumine bovine...) [5]. Les caséines et la β-lactoglobuline sont le plus souvent incriminées dans l'APLV, mais toutes les protéines du lait sont potentiellement allergisantes pour l'homme [1]. La plupart des personnes allergiques sont d'ailleurs sensibilisées à plusieurs d'entre elles [5].

L'exposition précoce à ces protéines peut se faire in utero ou après la naissance à travers le LM ou par l'ingestion de biberons de compléments (il ne s'agit alors pas d'allaitement exclusif) [6]. L'un des principaux facteurs de risque de l'APLV est l'atopie maternelle [7]. On identifie 4 types d'allergies selon la classification de Gell et Coombs [4] :

- type I : réaction immédiate, réaginique, liée aux IgE ;
- type II : réaction cytotoxique ;
- type III : réaction semi-retardée (intervention de complexes immuns circulants) ;
- type IV : réaction retardée (immunité à médiation cellulaire).

Dans la forme immédiate, les symptômes sont de type réaginique (urticaire, œdème, vomissements, régurgitations...) tandis que les formes retardées se manifestent par des troubles non spécifiques (eczéma, dermatite atopique, gastrite, diarrhées, régurgitations pathologiques, rhinite, cassure de la courbe staturopondérale...) apparaissant plusieurs heures ou jours après l'exposition [1,8].

5. Le lait maternel

Le LM possède de nombreuses propriétés biologiques et une composition parfaitement adaptée aux besoins du nourrisson. L'interaction immunologique entre la mère et l'enfant est primordiale mais encore mal connue. Des cellules sécrétrices et fortement vascularisées de la glande mammaire appelées lactocytes extraient de l'eau, du lactose, des acides aminés, des vitamines, des minéraux et de nombreuses autres substances nutritives et protectrices à partir du sang de la mère. Le lait humain contient environ 9 g/L de protéines. Cette concentration varie selon les femmes et diminue avec la durée de lactation [9]. Ces protéines sont spécifiques de l'espèce humaine et il faut noter que la β-lactoglobuline n'entre pas dans la composition du LM [4]. Certaines des protéines du lait

humain jouent un rôle essentiel dans la modulation des réponses immunitaires : Ig sécrétoires, lactoferrines, cytokines pro- et anti-inflammatoires, facteurs de croissance... [10–12]. Les protéines sont majoritairement synthétisées à partir des acides aminés de la circulation et excrétées dans la lumière des acini. Certains auteurs soupçonnent l'existence d'une autre voie par laquelle des protéines seraient transportées depuis le sang de la mère et secrétées dans les alvéoles des glandes mammaires par un mécanisme transcellulaire [9]. Les facteurs de croissance présents dans le LM favorisent la maturation du système immunitaire du nouveau-né. On a montré que chez le nourrisson, des protéines absorbées par voie orale pouvaient avoir un puissant rôle modulateur de certaines fonctions digestives. Parmi eux, le TGF- β joue un rôle primordial dans l'induction et la fonction des Treg et donc dans les mécanismes de tolérance aux antigènes digestifs. Le TGF- β inhibe la réponse inflammatoire des cellules T et des cellules épithéliales intestinales et induit la production d'IgA [10]. L'ajout de TGF- β à des formules lactées à base de PLV à des taux proches de ceux du LM semble inhiber les réponses allergiques, notamment la sécrétion d'IgE et d'IgG spécifiques. Le TGF- β aurait ainsi un effet protecteur vis à vis des maladies atopiques [10]. De plus, les lymphocytes maternels produisent des IgA sécrétoires contre les antigènes alimentaires auxquels la mère est exposée. Le nouveau-né allaité reçoit donc les anticorps spécifiques des antigènes environnementaux de la mère grâce au LM (cycle entéromammaire). À noter qu'un fort taux d'IgA dans le LM a un effet protecteur sur le risque de survenue d'une APLV chez l'enfant [11]. Le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie est, cependant, toujours débattu. Les études sur ce sujet comportent toutes des biais, compte tenu des différences dans la définition de l'allaitement exclusif et de l'impossibilité éthique d'effectuer des études randomisées. Nombre d'auteurs ont mis en avant le rôle protecteur du LM chez le nourrisson. Muraro et al. ont fait une revue critique des publications disponibles sur le sujet en 2004 et conclu à une diminution de l'incidence d'APLV chez les enfants à risque (terrain atopique) allaités au moins 4 mois [13]. Cependant, plusieurs études analysant l'effet d'un allaitement prolongé ne le confirment pas [14], notamment celle de Sears et al. qui évoquait même une augmentation des risques d'allergie à long terme [15]. Toutefois, de nombreux biais rendent cette étude discutable [16], en particulier, le manque de précision sur le caractère exclusif de l'allaitement dans la population étudiée. Il semble de plus que le choix de l'allaitement maternel soit plus fréquent dans les familles atopiques, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de manifestations allergiques chez les enfants allaités. La prévention de l'allergie alimentaire ne représente, cependant, qu'une partie des bénéfices que procure le LM [13,17]. L'allaitement reste ainsi recommandé pour tous les nourrissons de manière unanime par des comités experts français (Société française de pédiatrie [18]), nord-américains (*American academy of pediatrics* [19]), européens (*European society of paediatric*

gastroenterology, hepatology and nutrition [20]) et par l'OMS [21].

6. Passage de protéines alimentaires dans le sang et le lait maternel

Au cours de la digestion chez l'adulte sain, l'essentiel des protéines ingérées est hydrolysé en acides aminés ou en peptides de taille inférieure à 8 acides aminés. Cette protéolyse détruit les épitopes immunogéniques. Cependant, il a été montré qu'une faible proportion de protéines intactes ou de peptides résistants à la digestion pouvait passer dans le sang [22,23]. Il existe 2 voies physiologiques de perméabilité intestinale : la voie paracellulaire (entre les cellules) et la voie transcellulaire. La diffusion paracellulaire ne concerne que les molécules de masse moléculaire inférieure à 600 Da et ne laisse ainsi passer aucune protéine. La voie transcellulaire, elle, permet le passage de protéines. Les cellules M sont, en effet, capables de capter des antigènes non dégradés. La majorité de ces protéines subit ensuite une protéolyse mais une faible quantité d'entre elles (moins de 10 %) est transportée sous forme intacte. Des peptides immunogènes peuvent ainsi franchir la barrière intestinale et être présentés au système lymphatique [4,24]. Des protéines alimentaires intactes sont d'ailleurs détectées dans le plasma chez l'adulte. On pense que l'essentiel de l'absorption des protéines se déroule dans l'intestin bien que le passage à travers la muqueuse buccale soit également possible [23]. Certaines pathologies comme la maladie cœliaque augmentent le risque de passage de ces protéines. On suspecte également une augmentation de la perméabilité intestinale chez les sujets atopiques [4]. Chez le nourrisson avant l'âge de 6 à 9 mois, la muqueuse intestinale est plus perméable aux protéines exogènes que chez l'enfant plus âgé car la protection de la muqueuse par les IgA sécrétoires n'est pas encore optimale [25]. La plupart des allergènes alimentaires sont des glycoprotéines de poids moléculaire compris entre 12 et 60 kDa. [26]. Les allergènes majeurs du lait de vache sont la β -lactoglobuline, les caséines et l' α -lactalbumine. La β -lactoglobuline se trouve sous forme de dimères de 36 kDa. Les études in vitro montrent qu'elle résiste particulièrement bien à la digestion enzymatique et qu'elle est efficacement transportée par les cellules M. Cependant, la relation entre résistance des protéines à la digestion et allergénicité n'est pas systématique car la protéolyse de certaines protéines, dont la β -lactoglobuline, augmente l'allergénicité en révélant des épitopes masqués [22,27]. Par ailleurs, l'allergénicité des protéines ingérées dépend également des traitements subis par l'aliment, notamment thermiques, et de la présence ou non d'une matrice alimentaire [4].

Au niveau de la glande mammaire, les protéines du LM sont majoritairement synthétisées à partir d'acides aminés du sang, mais on pense qu'il existe aussi une voie de transfert

transcellulaire permettant à des protéines maternelles sériques d'être captées, puis secrétées dans le LM comme le sont notamment les Ig [9,25]. Ainsi, des protéines alimentaires pourraient passer dans le LM par cette voie. Il s'agirait soit de protéines natives, soit partiellement hydrolysées sous forme de petits peptides. Au niveau de la glande mammaire, la voie transcellulaire permet le passage de protéines directement du sang maternel au LM. Ce mécanisme ne concernerait que de faibles quantités d'antigènes issus de l'alimentation de la mère, mais de simples traces d'allergènes suffisent à déclencher une réponse immunitaire [26]. Dans la situation d'une APLV provoquée par le LM, on ignore si des protéines entières ou de simples fragments sont en cause, et si d'autres facteurs interviennent, liés à la mère ou à l'enfant.

7. Cas de l'allergie aux protéines du lait de vache provoquée par le lait maternel

S'il est connu que certains enfants allaités recevant exclusivement du LM peuvent présenter les symptômes d'une APLV, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à ces observations exceptionnelles. En 1988, Høst et al. avaient relevé une prévalence de 0,5 % d'APLV dans une population de 1749 bébés allaités [28]. Une étude plus récente serait la bienvenue, étudiant un nombre de nouveau-nés plus importants pour lesquels l'allaitement serait véritablement exclusif et dont les mères consommeraient des produits laitiers en quantité contrôlée. L'APLV devrait être confirmée par un TPO [4]. Lorsqu'une APLV liée au LM est envisagée, la prise en charge est habituellement simple car l'éviction des produits lactés du régime maternel entraîne généralement la disparition des symptômes [25]. Pour expliquer l'existence d'APLV sous allaitement maternel, les protéines bovines allergisantes comme la β -lactoglobuline ont été recherchées dans le lait humain. La β -lactoglobuline a été détectée par des méthodes immunochimiques 1 à 2 h après la consommation de lait de vache par la mère [29]. Sa concentration a été corrélée à la consommation à long terme de produits laitiers par la mère. Ces protéines bovines seraient à l'origine de la sensibilisation précoce du nourrisson et pourraient expliquer le développement de l'APLV chez des enfants nourris exclusivement au sein [29,30]. Une étude montre même que l'on peut observer une positivité des patch-tests pour le LM et le lait de vache chez des enfants nourris exclusivement au sein, ce qui suggère l'existence d'antigènes communs dans les 2 laits [31]. La β -lactoglobuline est la principale protéine incriminée dans la sensibilisation au lait humain, mais d'autres protéines natives ou des fragments peptidiques peuvent intervenir dans l'induction et le développement d'une APLV [29]. Ainsi, Restani et al. [32] ont montré que la recherche des PLV par les techniques de détection immunochimiques était source de faux-positifs car il existe des réactions croisées avec des protéines humaines du LM (lactoferrine, lysozyme...). D'après

cette équipe, les détectations de β -lactoglobuline ou de caséine bovines dans le lait humain seraient des faux-positifs, les manifestations d'APLV étant dues à la présence dans le LM d'autres composants que des protéines natives. Des anticorps contre les allergènes alimentaires, auxquels la mère est habituellement exposée, sont présents dans le LM mais on ignore s'ils ont un rôle dans l'apparition d'une allergie [33]. On a, cependant, constaté que les enfants allergiques recevaient moins d'IgA sécrétoires du LM que les enfants sains, ce qui rend la muqueuse intestinale plus perméable aux allergènes alimentaires [34]. De plus, on note que les APLV sont souvent moins sévères chez les enfants allaités que chez ceux nourris au lait artificiel [35]. En l'absence de preuves suffisantes permettant d'incriminer l'absorption de PLV par la mère, il n'est pas préconisé de régime d'éviction des PLV durant la grossesse ou pendant l'allaitement [14]. S'il est logique d'expliquer l'APLV d'un enfant allaité de manière exclusive par une sensibilisation in utero ou via le LM, il ne faut pas oublier que les compléments alimentaires donnés à la naissance peuvent jouer un rôle. En effet, en maternité, ces compléments sont souvent considérés comme une solution en cas de difficultés de mise en place de l'allaitement (douleurs, faible prise de poids du nourrisson...). On estime que 20 à 60 % des nouveau-nés allaités reçoivent des compléments au moins une fois durant leur séjour à la maternité [36] et il a été montré que les compléments à base de protéines bovines donnés à cette période favorisaient l'APLV [37]. Plus particulièrement, l'exposition précoce aux PLV augmente le risque de développer des IgE spécifiques quand elle est suivie d'un allaitement exclusif ou d'une exposition rare, intermittente ou en faible quantité à ces protéines. A contrario, l'exposition fréquente ou en grande quantité au lait de vache semble induire des APLV non liées aux IgE et diminuer les formes liées aux IgE [28,38]. Ainsi, en cas d'APLV sous allaitement maternel, il faut toujours envisager une sensibilisation induite par des compléments administrés à la maternité, parfois à l'insu de la mère, ou prescrits pour compléter un allaitement perçu comme insuffisant.

8. Sensibilisation et mécanismes de tolérance

L'allergie alimentaire comporte 2 phases distinctes : la période de sensibilisation qui correspond aux premiers contacts avec l'allergène et les réactions allergiques qui se déclenchent lors de contacts ultérieurs avec cet allergène ou des composés apparentés [26]. La sensibilisation in utero est possible. Des antigènes seraient, en effet, transmis au fœtus à travers le placenta par l'intermédiaire d'IgG maternelles ou via le liquide amniotique. Les lymphocytes des nouveau-nés prolifèrent en réponse aux allergènes environnementaux d'autant plus que leurs parents sont atopiques [39]. Par ailleurs, il semblerait qu'un dérèglement immunologique chez la mère (excès de

neutrophiles et d'éosinophiles) soit lié au développement d'une APLV chez l'enfant [40]. Chez le nouveau-né, la muqueuse intestinale est plus perméable aux protéines exogènes que chez l'enfant plus âgé. Dans cette situation, le LM apporte des éléments protecteurs indispensables mais peut aussi être vecteur, dans certaines situations, des protéines sensibilisatrices [25]. Il serait intéressant de voir si la consommation journalière de PLV chez ces mères a une influence sur les capacités de sensibilisation des nourrissons et sur la fréquence de survenue d'une APLV chez les enfants qu'elles allaitent.

L'une des théories de la régulation immunitaire est celle de la balance Th1/Th2 selon laquelle les cellules Th1 et Th2 sont 2 populations de lymphocytes T auxiliaires qui entraînent des réponses immunitaires différentes. Les Th1 favorisent la défense contre les pathogènes et s'associent à l'hypersensibilité retardée (immunité cellulaire) tandis que les Th2 sont liés à la production d'anticorps, en particulier des IgE, contre des organismes extracellulaires (immunité humorale). Cette théorie a montré ses limites mais permet en partie d'expliquer les mécanismes allergiques par une augmentation de l'activité Th2 [41]. L'environnement Th2 du fœtus conjugué à l'exposition de celui-ci aux allergènes suggère que le nouveau-né soit spontanément prédisposé à l'allergie. La prédominance Th2 disparaît progressivement chez les nourrissons non atopiques avec un retour de la balance Th1/Th2 vers 6 mois, alors que la polarisation Th2 persiste chez les atopiques. Pour les nouveau-nés et les enfants non atopiques, les réponses par IgE-spécifiques sont transitoires et font rapidement place à une tolérance [39]. Dans le cas d'une APLV à IgE, l'activation des Th2 conduit à la production d'IgE spécifiques du lait de vache. Les réactions non liées aux IgE seraient, quant à elles, dues à une inflammation provoquée par les Th1. Les Treg jouent un rôle dans ces 2 mécanismes allergiques, l'acquisition de la tolérance chez les enfants atteints d'APLV est, en effet, associée à une augmentation des réponses Treg [4]. La tolérance alimentaire correspond à l'absence de réaction immunitaire excessive lors de l'ingestion d'aliments non nocifs. L'équilibre entre la tolérance et la sensibilisation dépend de plusieurs facteurs dont la génétique, le type et la dose d'antigènes, la fréquence et l'âge de première exposition ainsi que les particularités du système immunitaire de chaque individu [4]. L'allergie chez le nourrisson est en somme une non-acquisition de tolérance vis-à-vis d'un allergène. La prévention primaire passe plus par l'acquisition de cette tolérance que par la réduction de la charge allergénique [42].

9. Diagnostic

L'APLV peut conduire à un sevrage précoce non souhaité, privant la mère et le nourrisson des bénéfices de l'allaitement, d'où l'importance d'un diagnostic sûr. Il est nécessaire d'évaluer le terrain atopique familial et d'établir la chronologie de l'apparition des réactions au cours d'un entretien avec les

parents [8]. Les symptômes apparaissent communément dans les premiers mois de vie [4]. Dans la forme immédiate, ils sont de type réaginique avec le plus souvent des atteintes cutanées (urticaire, œdèmes de Quincke) mais parfois aussi des manifestations digestives (vomissements, régurgitations) dans les minutes ou heures qui suivent l'ingestion. Les formes retardées se manifestent par divers troubles non spécifiques (eczéma, dermatite atopique, gastrite, diarrhées, régurgitations pathologiques, rhinite, cassure de la courbe staturopondérale, rectorragies, pleurs incessants...) au cours des heures ou des jours qui suivent l'exposition [1,8]. L'anaphylaxie, quant à elle, ne concerne que 0,8 à 9 % des cas [4]. Le diagnostic est conforté par la positivité du bilan allergologique. On effectue un prick-test aux PLV pour les réactions immédiates, un patch-test en cas de symptomatologie de type retardé (à 48 et 72 h) ainsi qu'un dosage des IgE spécifiques du lait de vache. Il est, tout à fait, possible de réaliser un prick-test directement avec une goutte de LM ; un résultat positif suggérant fortement une allergie [33]. L'APLV se confirme si nécessaire par un TPO. La plupart des auteurs retiennent, cependant, la valeur prédictive positive de l'association d'un prick-test supérieur à 6 mm et d'IgE spécifiques de classe supérieure à 2 pour ne pas avoir à réaliser un TPO, bien qu'aucun seuil de concentration en anticorps ne fasse l'unanimité [1,3,8]. Le diagnostic est confirmé par la disparition des symptômes lors d'un régime d'exclusion d'au moins un mois et par une récurrence à la réintroduction de l'aliment [43] (fig. 1). Il n'existe pas actuellement de test de laboratoire permettant à lui seul de diagnostiquer l'APLV via le LM. Il serait intéressant de pouvoir détecter et quantifier la β -lactoglobuline ainsi que d'autres PLV dans le LM lorsque les nourrissons bénéficient d'un allaitement exclusif et présentent les symptômes d'une APLV. Une piste de recherche est la détection de PCE chez la mère. Ces protéines sont les témoins de l'activité des éosinophiles, effecteurs et régulateurs de la réponse immunitaire chez l'homme et sont plus faciles à détecter que ces derniers. Leur présence a été corrélée avec le développement d'une APLV et d'une dermatite atopique chez l'enfant. Il serait donc intéressant de doser la PCE dans le LM puisque les taux sont faibles, voire nuls chez des mères d'enfants non allergiques et semblent diminuer après un régime d'éviction des PLV [40]. Enfin, l'utilisation d'allergènes moléculaires (ou recombinants) est actuellement l'objet de nombreuses recherches et semble prometteuse à la fois pour le diagnostic et le traitement des allergies. Ils devraient, en effet, permettre de définir un profil de sensibilisation caractéristique de chaque patient et ainsi améliorer les protocoles d'induction de tolérance [44].

10. Conséquences pratiques

Le traitement de l'APLV liée au LM repose sur l'éviction stricte des PLV du régime maternel. Il est conseillé aux mères de poursuivre l'allaitement en supprimant les produits laitiers de

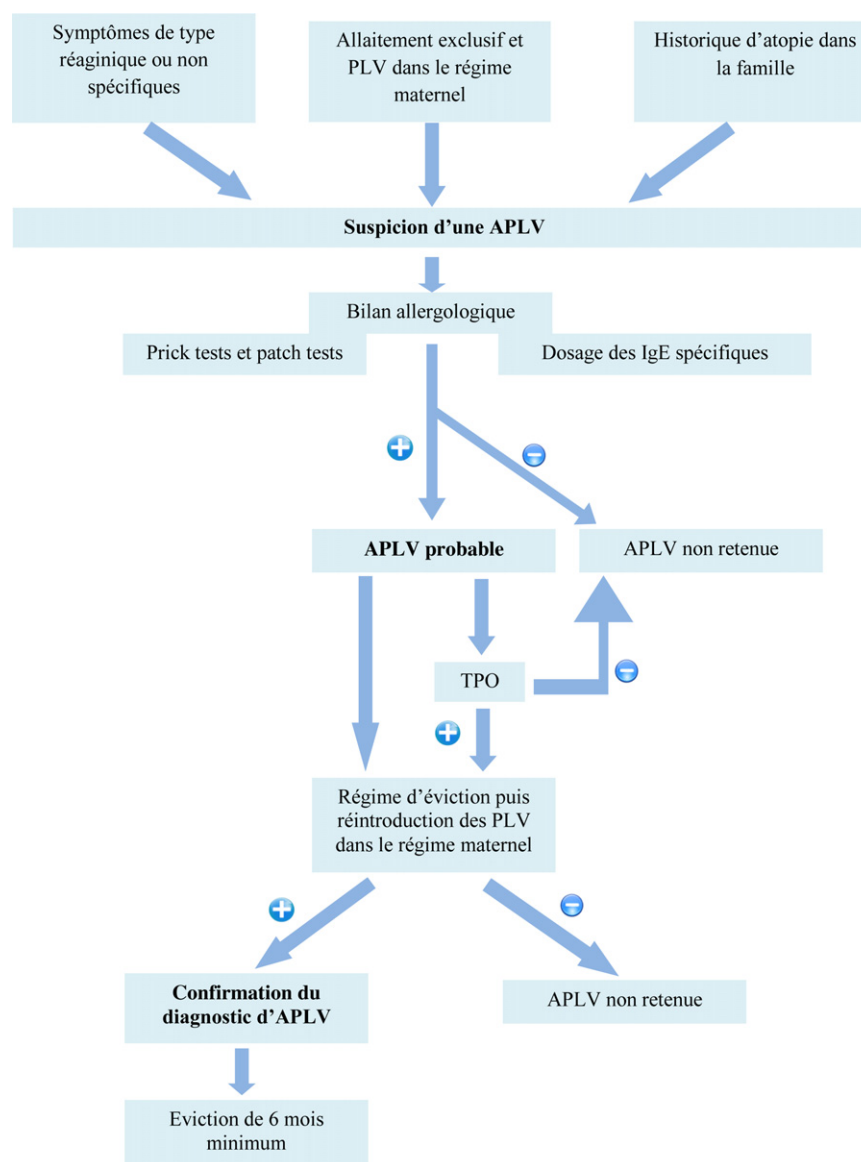


Figure 1. Diagnostic de l'APLV dans le cas d'un allaitement exclusif. PLV : protéines du lait de vache ; APLV : allergie aux protéines du lait de vache ; IgE : immunoglobulines E ; TPO : test de provocation orale.

leur alimentation sous réserve d'une supplémentation calcaïque. Ce régime doit être suivi pendant au moins 2 à 4 semaines afin d'observer une disparition des symptômes. Sans résultat, une cause autre que l'APLV est à envisager [34]. S'il existe des réactions croisées entre les PLV et celles du lait de chèvre, de brebis et les protéines de bœuf [26,45], la double sensibilisation au lait de vache et à la viande de bœuf à travers la sérumalbumine bovine est rare [46] et il est exceptionnel d'avoir à envisager des exclusions autres que celle des PLV. En ce qui concerne les laits d'ânesse, de jument et de chamelle, ils semblent causer peu de réactions immunologiques croisées car les séquences protéiques correspondantes présentent peu d'homologies avec celles du lait de vache [4]. La meilleure option est donc de maintenir l'allaitement en réalisant un

régime d'éviction chez la mère. Toutefois, en cas de sevrage, on peut discuter l'utilisation d'hydrolysats de lait de vache ou, en cas d'échec de ces derniers, de formules à base d'acides aminés. La consommation de laits d'autres mammifères ou de « lait » de soja n'est pas recommandée face aux risques de réactions allergiques croisées et parce que leur composition ne répond pas complètement aux besoins spécifiques d'un nourrisson [4]. Généralement, on propose un régime d'éviction de 6 mois avant de tenter une réintroduction des PLV. Le suivi des concentrations sériques en IgE spécifiques au cours du temps permet de guider la date de réintroduction du lait de vache [1], la tolérance étant souvent acquise avant l'âge de 2 ans [8]. En cas d'allaitement exclusif au moment de la réintroduction, la mère doit réintégrer progressivement à

son régime des produits lactés tout en surveillant la réapparition de symptômes chez l'enfant. Chez l'enfant, le pronostic de l'APLV est favorable puisque dans près de 80 % des cas, on observe une acquisition de tolérance avant l'âge de 4 ans.

11. Conclusion

La mise en évidence d'une APLV chez un nourrisson allaité au sein de manière exclusive est possible lorsque la mère consomme des produits laitiers (lait de vache, fromage...). Dans cette situation, les tests allergologiques et le TPO sont des aides précieuses au diagnostic, mais c'est le plus souvent le régime d'éviction des PLV qui permet de confirmer le diagnostic et réalise le traitement. Cette situation rare ne doit pas remettre en cause les bénéfices du LM qui est parfaitement adapté aux besoins nutritionnels et immunitaires du nourrisson.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Rev Fr Allergol* 2009;49(Suppl. 1):28–33.
- [2] Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238–48.
- [3] Dumond P, Morisset M, Sergeant P, et al. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? *J Pédiatr Puer* 2006;19:256–60.
- [4] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;Suppl. 21:1–125.
- [5] Paupe J, Paty E, De Blic J, et al. L'allergie au lait de vache du nourrisson. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:424–36.
- [6] Lawrence RA, Lawrence RM. 6th ed, *Breastfeeding a guide for the medical profession*, St. Louis: Mosby; 2005.
- [7] Høst A. Cow's milk allergy. *J R Soc Med* 1997;90(Suppl. 30):34–9.
- [8] Morali A. Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie. *Rev Fr Lab* 2004;363:47–55.
- [9] Hale TW, Hartmann PE. 1st ed, *Textbook of Human Lactation*, Amarillo: Hale Publishing; 2007.
- [10] Rautava S, Walker WA. Academy of breastfeeding medicine founder's lecture 2008: Breastfeeding – an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med* 2009;4:3–10.
- [11] Hanson LA. Immunobiology of human milk: how breastfeeding protects babies. *Pharmasoft Publishing*. 2004.
- [12] Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135:1–4.
- [13] Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291–307.
- [14] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183–91.
- [15] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901–7.
- [16] Murray E. Breastfeeding, atopy, and asthma. *Lancet* 2003;361:174 [author reply 175–6].
- [17] Turck D. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pédiatr* 2005;12(Suppl. 3):145–65.
- [18] Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique. *Arch Pédiatr* 2003;10:76–81.
- [19] Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496–506.
- [20] Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: a commentary by the Espghan committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112–25.
- [21] World Health Organization. Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. 2009.
- [22] Adel-Patient K, Bernard H, Wal JM. Devenir des allergènes dans le tube digestif. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:335–43.
- [23] Schnell S, Herman RA. Should digestion assays be used to estimate persistence allergens in tests for safety of novel food proteins? *Clin Mol Allergy* 2009;7:1.
- [24] Heyman M. Antigènes alimentaires, barrière intestinale et immunité muqueuse. *Cah Nutr Diet* 2010;45:65–71.
- [25] Rioardan J, Auerbach KG. 2nd ed, *Breastfeeding and human lactation*, Sudbury: Jones and Bartlett; 1999.
- [26] Wal JM. Allergies alimentaires : mécanismes physiopathologiques, identification des allergènes alimentaires. *Nutr Clin Metabol* 2004;18:15–9.
- [27] Molckhou P. Actualité sur l'allergie et l'intolérance aux protéines lactées. *J Pédiatr Puer* 2006;19:119–30.
- [28] Høst A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663–70.
- [29] 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.
- [30] Fukushima Y, Kawata Y, Onda T, et al. Consumption of cow milk and egg by lactating women and the presence of beta-lactoglobulin and ovalbumin in breast milk. *Am J Clin Nutr* 1997;65:30–5.
- [31] Lucarelli S, Di Nardo GD, Lastrucci G, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol* 2011;11:82.
- [32] Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Evaluation of the presence of bovine proteins in human milk as a possible cause of allergic symptoms in breast-fed children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:353–60.
- [33] Casas R, Böttcher MF, Duchén K, et al. Detection of IgA antibodies to cat, β -lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1236–40.

- [34] Järvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* 2001;31:978–87.
- [35] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902–8.
- [36] Bonet M, L'Hélias LF, Blondel B. Allaitement maternel exclusif et allaitement partiel en maternité : la situation en France en 2003. *Arch Pédiatr* 2008;15:1407–15.
- [37] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, 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.
- [38] Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR. 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.
- [39] Molokhou P. Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. *J Pédiatr Puer* 2004;17:267–72.
- [40] Osterlund P, Smedberg T, Hakulinen A. Eosinophil cationic protein in human milk is associated with development of cow's milk allergy and atopic eczema in breast-fed infants. *Pediatr Res* 2004;55:296–301.
- [41] Dutau G. Allergologie. Elsevier-Masson: Coll Abrégés de médecine; 2006.
- [42] Rancé F, Bidat E, Dutau G. Alimentation de la mère et de l'enfant les premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Arch Pédiatr* 2009;16:385–6.
- [43] De Boissieu D, Dupont C. Allergie au lait de vache non IgE-médiée. *Arch Pédiatr* 2006;13:1471–3.
- [44] Bienvenu J, Rouzaire P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol* 2011;51:186–91.
- [45] La Vieille S, Dubuisson C, Martin A. Allergies et aliments d'origine animale. *Rev Fr Lab* 2002;348:39–43.
- [46] Guerrier G, Noiret A, Bellon G. Viande de boeuf ou lait de vache, même prudence : sensibilisation possible à la sérumbumaline bovine chez 2 enfants. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:396–400.