

L'INTOLÉRANCE DIGESTIVE AUX PROTÉINES DE LAIT DE VACHE

Données immunologiques récentes

P. SCHEINMANN et J. PAUPE (*)

RÉSUMÉ

L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache frappe moins de un pour cent de nourrissons. Elle se manifeste par des signes cliniques aigus de type anaphylactique et/ou des troubles digestifs chroniques pouvant conduire à un syndrome de malabsorption.

Des réactions immunitaires de type humoral et cellulaire ont été mises en évidence chez les nourrissons intolérants. Cependant ni la détection d'anticorps anti-lait ni même la positivité d'un test de transformation lymphoblastique ne permettent d'affirmer le diagnostic d'intolérance digestive aux protéines du lait de vache. Ce diagnostic est aidé par les études de la muqueuse intestinale qui montrent une augmentation du nombre des plasmocytes à IgA et/ou IgM et/ou IgE sous l'influence du lait de vache.

L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache implique un terrain particulier sur les plans individuel et intestinal ; à cet égard l'immaturité des entérocytes du nourrisson, et dans certains cas des altérations des villosités intestinales, jouent probablement un rôle capital en accroissant la perméabilité de la muqueuse aux antigènes macromoléculaires.

L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache fait partie du processus plus général qu'est la sensibilisation aux protéines alimentaires ; elle est transitoire, disparaissant habituellement après l'âge de 2 ans.

SUMMARY

Digestive intolerance to cow's milk protein. Recent immunological data. — Digestive intolerance to cow's milk protein affects less than one per cent of infants. It is manifested by acute clinical signs of anaphylactic type and/or chronic digestive disorders which may lead to a syndrome of malabsorption.

Immune reactions of humoral and cellular type were demonstrated in intolerant infants. However, neither detection of antimilk antibodies nor positivity of a lymphoblast transformation test, permitted us to make the diagnosis of digestive intolerance to cow's milk protein. This diagnosis was aided by studies of the intestinal mucosa which showed an increase in the number of plasma cells producing IgA and/or IgM and/or IgE under the influence of cow's milk.

Digestive intolerance to cow's milk protein implies a special individual and intestinal background. In this respect, the immaturity of the enterocytes of the infant and, in certain cases, changes in the intestinal villous processes, probably play an important role increasing the permeability of the mucosa to macromolecular antigens.

Digestive intolerance to cow's milk proteins forms part of a more general process of sensitisation to alimentary protein. It is transient and usually disappears after the age of 2 years.

MOTS CLES MEDLINE : Allergie aux aliments * diagnostic - Protéines du lait * immunologie.

INDEX TERMS : Food hypersensitivity * diagnosis - Milk proteins * immunology.

L'école française, surtout gastro-entérologique, tend à restreindre l'intolérance au lait de vache à des manifestations cliniques indiscutablement liées à l'ingestion de lait de vache [8]. Un des caractères essentiels de l'intolérance digestive aux protéines du lait de vache (IDPLV) est d'être transitoire. Elle débute tôt (trois premiers mois de vie) et disparaît

en règle après deux ans. Les manifestations cliniques peuvent se grouper sous deux aspects essentiels : les accidents aigus et les formes chroniques. Les accidents aigus surviennent quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de lait ; ils associent en proportion et gravité variables, choc anaphylactique éventuellement mortel, troubles de la conscience,

(*) Laboratoire de Pathologie expérimentale, CHU Necker-Enfants-Malades, 156, rue de Vaugirard, 75730 PARIS CEDEX 15 (France).

dyspnée, urticaire, vomissements et diarrhée sanglante. Les formes chroniques sont caractérisées par la diarrhée surtout et aussi par les vomissements. La poursuite de l'alimentation lactée conduirait à un syndrome de malabsorption. Les deux types de manifestations aiguës et chroniques peuvent s'observer isolément, s'associer ou se succéder chez le même malade. Un accident aigu peut compliquer une épreuve de provocation chez un enfant atteint d'une forme digestive chronique. Il apparaît ainsi que formes aiguës et formes chroniques sont des modes de réaction distincts d'une même maladie [27].

A côté de ces manifestations cliniques essentielles surviennent, dans un quart à la moitié des cas, des eczémas et/ou urticaires et/ou bronchites asthmatiformes [5, 7, 20]. Mais ces manifestations extra-digestives disparaissent en règle en même temps que l'IDPLV [5]. Quand elles évoluent pour leur propre compte en l'absence ou après extinction de tout signe digestif d'intolérance, il semble exceptionnel que le lait de vache soit seule en cause, ce qui explique les restrictions nosologiques de l'école gastro-entérologique.

Les familles des nourrissons atteints d'IDPLV comportent dans 40 p. cent des cas pour DESPRÈS et coll. [7], dans 47 p. cent des cas pour DÉLÈZE et NUSSLÉ [5], des sujets atteints d'affection du groupe atopique ou d'IDPLV.

Ainsi, sur des arguments cliniques, l'intervention de phénomènes immunitaires est-elle suspectée dans l'IDPLV. De nombreuses études récentes s'attachent à préciser les réactions mises en jeu. Les explorations immunologiques peuvent porter sur les anticorps anti-lait sériques et fécaux, sur les lymphocytes circulants sensibilisés, et sur la muqueuse digestive. Les ponctions biopsies intestinales sont en effet devenues aisées ; elles peuvent être répétées chez le même malade ; on peut leur coupler l'étude séquentielle du taux des immunoglobulines sériques et fécales, et des anticorps spécifiques.

ANTICORPS ANTI-LAIT

Par des réactions d'hémagglutination passive et de précipitation (en Ouchterlony ou radio-immunodiffusion), il est possible de détecter des anticorps anti-lait entier et anti-bétalactoglobuline, alphalactalbumine, caséine, sérum albumine et gammaglobuline bovines. Cliniquement lors des épreuves de provocation et biologiquement, la bétalactoglobuline est la fraction la plus allergénique [9, 11]. Les anticorps anti-lait appartiennent surtout aux IgG et IgA, moins aux IgM. Ils sont extrêmement fréquents chez le nourrisson normal ; leur taux et leur fréquence s'effondrent après l'âge de 18 mois [16 a] ; en cas d'alimentation préalable au lait de mère, leur apparition est retardée et leur taux plus faible [16 b]. Les anticorps anti-lait ne sont donc pas spécifiques de l'IDPLV même si, pour FREIER [9] des taux éle-

vés, surtout de précipitines, en sont évocateurs. Par contre, plusieurs recherches négatives, chez un nourrisson recevant du lait de vache, s'inscriraient contre le diagnostic d'IDPLV [26]. La faible valeur diagnostique des anticorps anti-lait est encore soulignée par leur présence à des taux élevés dans les diarrhées non spécifiques prolongées des nourrissons, surtout en cas d'atrophie des villosités intestinales [1]. Ces constatations sont très nettes dans la maladie cœliaque [14, 18, 25]. Il faut à ce sujet souligner deux faits : KUITINEN et coll. [20] relèvent, parmi leurs 82 dossiers de maladie cœliaque, 10 p. cent d'IDPLV ; l'incidence de l'IDPLV est d'autant plus élevée que la maladie cœliaque (primitive) a débuté tôt, dans les six premiers mois de vie ; NUSSLÉ [24] recommande des biopsies intestinales itératives dans les formes d'IDPLV avec muqueuse initialement plate et une biopsie tardive de sécurité dans les autres cas ; en effet deux des malades qu'il a étudiés (XXIV^e Congrès des pédiatres de langue française), avaient aussi une maladie cœliaque et VISAKORPI, cité par NUSSLÉ affirme que 5 p. cent des maladies cœliaques avaient initialement une IDPLV.

En conclusion, il ne saurait être question d'attribuer un rôle pathogène certain aux anticorps anti-lait retrouvés dans le sérum et les fèces. Mais deux faits semblent essentiels : les anticorps voient leur apparition anti-lait favorisée par le jeune âge (or, le début de l'IDPLV se fait en règle dans les premières semaines de vie et par des altérations des villosités intestinales.

Des IgE anti-lait peuvent également être retrouvées. Elles ne sont pas spécifiques de l'IDPLV ; leur recherche peut être positive en cas de maladie cœliaque, de fausses routes alimentaires contenant du lait ; elle semble cependant négative chez les sujets normaux. Mais elle l'est également souvent en cas d'IDPLV : 19 cas/26 pour KLETTER et coll. [17] par la technique de radio-immunodiffusion. On peut en rapprocher la fréquente négativité des tests de PRAUSNITZ-KÜSTNER [6], l'inconstance et la non-spécificité des tests cutanés d'autant, dans ce cas, qu'il s'agit de nourrissons. Il est possible cependant qu'il existe une relation entre la symptomatologie clinique de l'allergie au lait de vache et la fréquence de la détection des IgE anti-lait. Ainsi HOFFMANN et HADDAD [12], par la technique du RAST trouvent des IgE spécifiques dans plus de la moitié des cas où la symptomatologie clinique est de type anaphylactique. Une proportion équivalente est retrouvée par PARISH [25] grâce à la technique de fixation sur poumons de primate. Par contre, cet auteur décèle essentiellement des anticorps précipitants et fixant le complément, et très rarement des IgE anti-lait, quand la symptomatologie est de type chronique. Chez 5 nourrissons de MATTHEWS [22] l'ingestion de 5 ml de lait au cours d'une épreuve de provocation déclenche au bout de plusieurs heures des troubles digestifs ; dès la 90^e minute du test, la chute du taux de bétalactoglobuline, témoigne d'une activation

du complément. Mais le complément n'est pas activé chez trois nourrissons à symptomatologie de type réaginique.

Sur le plan thérapeutique(c'est l'intervention de réactions immunitaires de type I et/ou III qui a incité FREIER et BERGER [10] à employer, avec succès, le cromoglycate disodique par voie orale chez quatre nourrissons intolérants au lait de vache.

IMMUNITÉ A MÉDIATION CELLULAIRE

L'immunité à médiation cellulaire est également impliquée dans l'IDPLV. En témoignent la positivité des tests (12/20) d'inhibition de migration leucocytaire de BROSTOFF [3] et celle des tests de transformation lymphoblastique (TTL). Les TTL ont été trouvés positifs, en cas d'IDPLV, 10 fois sur 21 par BORRONE et coll. [2] 22 fois/32 par POLONOVSKI et coll. [26] et 17 fois/45 par SCHEINMANN et coll. [30]. Ce dernier taux, bas, est expliqué : 1) par la présence dans cette série de cinq nourrissons cliniquement guéris lors du TTL, 2) par des critères de positivité très stricts, 3) par l'absence de gamme de concentrations antigéniques en raison de la faible quantité de sang disponible ; cette dernière remarque est en fait applicable à toutes les équipes ayant étudié le TTL dans l'IDPLV. Une sensibilisation précoce favorise la positivité du TTL. Un TTL positif se rencontre aussi bien en cas de symptomatologie clinique aiguë que chronique. La positivité du TTL est rare chez des nourrissons tolérant le lait de vache : elle est favorisée par une diarrhée à début très précoce, dès le premier mois de vie. Le TTL a jusqu'à présent été négatif en cas de maladie cœliaque.

Ainsi le TTL, bien qu'utile et relativement spécifique, ne peut à lui seul permettre d'affirmer ni d'exclure une IDPLV. Sa positivité, en cas de symptomatologie clinique aiguë, permet d'évoquer l'intervention de plusieurs mécanismes immunitaires chez le même malade. C'est ce que vont confirmer les recherches « dynamiques ».

RECHERCHES « DYNAMIQUES »

Elles permettent de suivre avant et après suppression du lait de vache, et lors d'épreuves de provocation, les réactions immunitaires sériques, fécales et surtout, grâce à l'immunofluorescence pratiquée sur les biopsies, les plasmocytes de la muqueuse digestive.

Jos [13] constate l'élévation des IgA sériques et le nombre accru des plasmocytes à IgA dans le chorion au stade initial de l'IDPLV. Ces taux reviennent à la normale chez les malades traités.

SAVILAHTI [29] étudie ses patients au cours de l'épreuve de provocation puis après reprise du lait maternel. La réaction clinique est précédée d'une augmentation des anticorps anti-lait surtout hémagglutinant, des IgA sériques, des IgA et IgM fécaux. Il n'est pas constaté d'activation du complément. La ponction biopsie jéjunale effectuée lors de l'apparition des signes cliniques montre un nombre accru de cellules contenant des IgA et des IgM. Ces anomalies disparaissent sous lait de mère. Ces modifications immuno-chimiques intestinales sont observées également chez certains patients ayant bien toléré l'épreuve de provocation. Par contre, les cellules à IgE n'ont pas semblé être impliquées même chez un patient ayant eu, contrairement aux autres, une réaction rapide au test de provocation.

Mais SHINER et coll. [31] déclenchent une réaction clinique précoce chez 2 nourrissons. La ponction-biopsie digestive est pratiquée 6 h 1/2 dans un cas, 11 h 1/2 dans l'autre, après l'ingestion provocatrice ; elle décelé une augmentation considérable des plasmocytes à IgE dans la lamina propria et une dégranulation des mastocytes.

KILBY et coll. [15] obtiennent des résultats semblables quant aux plasmocytes à IgE chez 2 autres nourrissons. Mais ici les réactions cliniques à type de diarrhée n'apparaissent qu'à la 24^e heure et au 4^e jour, conduisant respectivement à une biopsie effectuée 4 jours et 10 jours après le début de l'épreuve de provocation.

Ces deux équipes constatent également un accroissement du nombre des plasmocytes à IgA et/ou IgM. Mais de plus, dans les cas aigus de SHINER et coll. [31] l'immunofluorescence directe est positive au niveau de la membrane basale et du tissu conjonctif pour IgG et C3.

Différentes réactions immunitaires sont donc mises en jeu localement chez un même malade [35]. Leur relation avec le caractère précoce, semi-tardif des signes cliniques reste encore imprécise de même que leur séquence d'apparition. De plus ces modifications immunitaires bien que déclenchées par le lait de vache, ne sont pas spécifiques de l'IDPLV et peuvent être observées dans l'intolérance au gluten en particulier [19] ou dans certaines gastro-entérites [15].

CONCLUSIONS

Les mécanismes par lesquels le lait de vache exerce une action délétère sur la muqueuse intestinale restent imprécis. Une action directe toxique a été démontrée en culture organotypique [28] chez des enfants intolérants. Elle n'exclut certes pas l'intervention des phénomènes immunitaires dont la présence, sinon le caractère pathogène, a été démontrée. L'IDPLV fait partie d'un processus pathologique plus général, la sensibilisation aux protéines alimen-

taires (viande bovine, soja, gluten, lait de chèvre, œufs, riz). La particularité principale de cette sensibilisation est son caractère transitoire [27] bien différent donc de la maladie cœliaque. Ce caractère transitoire est affirmé par la clinique et les études en microscopie électronique et immuno-histochimiques. La sensibilisation aux protéines alimentaires semble donc fonction du régime que reçoivent les nourrissons au moment où ils sont susceptibles de se sensibiliser. Le lait de vache, aliment de base, est donc le grand responsable des intolérances alimentaires de cet âge. L'IDPLV implique un terrain particulier sur le plan de l'individu, puisque le pourcentage des nourrissons atteints est très inférieur à 1 p. cent [21], ce terrain ne semblant pas lié aux groupes HLA [23].

L'IDPLV implique également une réactivité particulière de la muqueuse intestinale. L'âge intervient ici de manière capitale ; chez le nourrisson en effet

la perméabilité de la muqueuse intestinale aux antigènes est accrue pour de nombreuses raisons [34].

1) Les entérocytes immatures ont une capacité exagérée à englober les antigènes macromoléculaires par un phénomène d'endocytose semblable à la pinocytose des macrophages.

2) Le déficit en IgA, connue pour favoriser les affections atopiques en général [32] et pour s'accompagner de taux élevés d'anticorps anti-lait chez l'enfant [4] est constant chez le nouveau-né et le nourrisson.

3) Des altérations villositaires sont susceptibles de provoquer une diffusion massive des macromolécules de l'entérocyte à l'espace intercellulaire [33].

Enfin il est possible que l'éclosion et la persistance de l'IDPLV soient favorisées par un déséquilibre des réactions immunitaires locales et/ou générales. Cette hypothèse reste à vérifier.

REFERENCES

1. BAUDON J.J., MOUGENOT J.F. — Anticorps sériques et anti-lait et test de transformation lymphoblastique aux antigènes lactés en pathologie digestive du premier âge. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*, pp. 289-300, Paris, Flammarion médecine sciences, 1973.
2. BORRONE C., DAGNA-BRICARELLI F., MASSIMA L., FOSSATI-GUGLIELMONI A., DURAND P. — Lymphocyte transformation in milk allergy. *Acta paediat. scand.*, 1970, 59, 449.
3. BROSTOFF J. — Cellular hypersensitivity in milk allergy. *Acta allergol. (Kbh.)*, 1971, 26, 478-479.
4. BUCKLEY R.H., DEES S.C. — Correlation of milk IgA precipitins with IgA deficiency. *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 465-469.
5. DÉLÈZE G., NUSSLÉ D. — L'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Helv. paediat. Acta*, 1975, 30, 135-149.
6. DESPRES B., PLAINFOSSÉ B., PAPIERNIK M., SERINGE Ph. — Les intolérances digestives aux protéines du lait de vache chez l'enfant. Etude de 15 cas. *Ann. Pédiat.*, 1971, 18, 464-482.
7. DESPRES P., GENDREL D., PLAINFOSSÉ B., SARRA-CHIRAZI, SERINGE Ph. — L'intolérance aux protéines du lait de vache. Nouvelle étude à propos de 23 observations personnelles. *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 375-384.
8. DESPRES P., GENDREL D., GUERIN J., SERINGE Ph. — Intolérance au lait de vache. Etude clinique (à l'exclusion du traitement et de l'évolution sous traitement). *XXIV^e Congrès de l'association des Pédiatres de langue française*, vol. 2, pp. 313-324. Paris, Expansion Scientifique Française, 1975.
9. FREIER S. — Pediatric gastrointestinal allergy in clinical immunology. In : BROSTOFF T. — *Allergy in paediatric medicine*, pp. 107-128, Blackwell, 1973.
10. FREIER S., BERGER H. — Disodium cromoglycate in gastrointestinal protein intolerance. *Lancet*, 1973, 1, 913-916.
11. FREIER S. — Allergic mechanisms in intestinal cow's milk intolerance. *Acta paediat. scand.*, 1974, 63, 651.
12. HOFFMAN D.R., HADDAD J.I. — Diagnosis of IgE mediated reactions to food antigens by radioimmunoassay. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1974, 3, 165-173.
13. JOS J., REY J., FREZAL J. — Etude immuno-histochimique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. I. Les syndromes de malabsorption. *Arch. franç. Pédiat.*, 1972, 29, 681-698.
14. KENRICK K.C., WALKER-SMITH S.A. — Immunoglobulins and dietary protein antibodies in childhood coeliac disease. *Cut*, 1970, 11, 635-640.
15. KILBY A., WALKER-SMITH S.A., WOOD C.B.S. — Small intestinal mucosa in cow's milk allergy. *Lancet*, 1975, 1, 531.
- 16a. KLETTER B., GERY I., FREIER S., DAVIES A.M. — Immune responses of normal infants to cow milk. I. Antibody type and kinetics of production. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 40, 656-661.
- 16b. KLETTER B., GERY I., FREIER S., DAVIES A.M. — Immune responses of normal infants to cow milk. II. Decreased immune reactions in initially breast-fed infants. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 40, 667-674.
17. KLETTER B., GERY I., FREIER S., NOAH Z., DAVIES M.A. — Immunoglobulin E antibodies to milk proteins. *Clin. Allergy*, 1971, 1, 249-255.
18. KLETTER B., FREIER S., DAVIES M., GERY I. — The significance of coproantibodies to cow's milk proteins. *Acta paediat. scand.*, 1971, 60, 173-180.
19. KUITINEN P., RAPOLA J., SAVILAHTI E., VISAKORPI J.K. — Response of the jejunal mucosa to cow's milk intolerance. A light and electronmicroscopy study. *Acta paediat. scand.*, 1973, 62, 585-595.
20. KUITINEN P., VISAKORPI J.K., SAVILAHTI E., PELKONEN P. — Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 351-356.
21. LEBENTHAL E. — Cow's milk protein allergy. *Pediat. Clin. Amer.*, 1975, 22, 827-833.
22. MATTHEWS T.S., SOOTHILL J.F. — Complement acti-

- vation after milk feeding children with cow's milk allergy. *Lancet*, 1970, 2, 893-895.
23. MOUGENOT J.F., SASPORTES, HORS J. — Les antigènes HL-A dans l'intolérance au gluten et l'intolérance aux protéines du lait de vache. *Arch. franç. Pédiat.*, 1976, 33, 196-197.
 24. NUSSLE D., DELEZE G., MEDEVAND A. — Traitement et évolution des intolérances aux protéines du lait de vache. XXIV^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, vol. 2, pp. 325-337. Paris, Expansion scientifique française, 1975.
 25. PARISH W.E. — Humoral antibodies to milk. *Acta allergol. (Kbh.)*, 1971, 26, 478.
 26. POLONOVSKI C., BAUDON J.J., FONTAINE J.L., MOUGENOT J.F., NAVARRO J., LAPLANE R. — Intolérance digestive aux protéines du lait de vache. Données immunologiques et histologiques. XXIV^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, vol. 2, pp. 339-349. Paris, Expansion scientifique française, 1975.
 27. REY J., FREZAL J. — L'intolérance aux protéines du lait. Conception actuelle, critères de diagnostic et tentative de classification. *Arch. franç. Pédiat.*, 1974, 31, 933-938.
 28. RITIS (de) G., JOS J. — Organ culture of intestinal mucosa in coeliac disease and in cow's milk intolerance. Effects of protein fractions. *Acta paediat. scand.*, 1974, 63, 162.
 29. SAVILAHTI E. — Immunoclinical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Gut*, 1973, 14, 491-501.
 30. SCHEINMANN P., GENDREL D., CHARLAS J., PAUPE J. — Value of lymphoblastic transformation test in intestinal cow's milk protein intolerance. *Clin. Allergy*, 1976 (sous presse).
 31. SHINER M., BALLARD J., SMITH M.E. — The small-intestinal mucosa in cow's milk allergy. *Lancet*, 1975, 1, 136-140.
 32. TAYLOR B., NORMAN A.P., ORCEL H.A., STOKES C.R., TURNER M.W., SOOTHILL J.F. — Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet*, 1973, 2, 111-113.
 33. WALKER W.A., ISSELBACHER K.J. — Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders. *Gastroenterology*, 1974, 67, 531-550.
 34. WALKER W.A. — Antigen absorption from the small intestine and gastrointestinal disease. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1975, 22, 731-746.
 35. WALKER-SMITH J. — Cow's milk protein intolerance, transient food intolerance of infancy. *Arch. Dis. Childh.*, 1975, 50, 347-350.