

Allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache

Allergy to goat's milk and sheep's milk without allergy to cow's milk

E. Paty ^{a,*}, F. Chedevergne ^a, P. Scheinmann ^a, J.-M. Wal ^b, H. Bernard ^b

^a Service d'allergologie et de pneumologie infantiles, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75730 Paris cedex 15, France

^b Inra, laboratoire d'immuno-allergologie alimentaire, CEA– Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

Reçu et accepté le 29 juillet 2003

Résumé

L'allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache est rare et de description récente. Nous rapportons 18 observations d'enfants qui ont présenté des manifestations allergiques sévères après ingestion de fromages de chèvre et de brebis alors que les produits à base de lait de vache sont bien tolérés. L'histoire clinique convaincante, l'enquête allergologique cutanée et biologique permettent de retenir le diagnostic d'allergie aux laits de chèvre et de brebis. Les caséines alpha s1 et bêta du lait de chèvre et de brebis sont impliquées. L'étroite homologie structurale au niveau des caséines présentes dans le lait de chèvre et de brebis peut expliquer l'allergie aux laits de chèvre et de brebis. L'homologie avec le lait de vache est incomplète expliquant la possibilité d'allergie isolée aux laits de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergy to goat's milk and sheep's milk without allergy to cow's milk is rare and was only reported recently. Here, we report observations on 18 children who were presented with a history of severe allergic symptoms after ingestion of goat cheese and sheep cheese but who were able to tolerate products made with cow's milk. A convincing clinical history and positive skin and serological test results confirmed the diagnosis of allergy to goat's milk and sheep's milk. Alpha s1 and beta caseins in both milks have been identified as the major allergens. Close structural homology of these caseins would explain the concomitant allergy to goat's milk and sheep's milk. On the other hand, the incomplete homology between these proteins and their counterparts in cow's milk is the reason for the possible existence of allergy to goat's milk and sheep's milk without allergy to cow's milk.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie au lait de chèvre ; Allergie au lait de brebis ; Caséines alpha s1 et bêta

Keywords: Allergy; Goat's milk; Sheep's milk; Cow's milk; Casein

1. Introduction

L'allergie aux protéines du lait de vache affecte environ 3 à 7 % de la population pédiatrique jusqu'à l'âge de 8–10 ans.

Elle représente la cause la plus fréquente d'allergie alimentaire chez le nourrisson. La plupart des enfants avec allergie aux protéines du lait de vache sont sensibilisés aux caséines, et ne tolèrent pas le lait de chèvre et de brebis. En revanche, les allergies isolées au fromage de chèvre et de brebis sans allergie associées au lait de vache sont rares. Nous rapportons 18 observations pédiatriques d'allergie au lait de vache et de brebis, sans réaction aux produits à base de lait de vache.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pneumo.allergo@nck.ap-hop-paris.fr (E. Paty).

2. Observations et Méthodes

2.1. Patients

Pendant l'année 2002, à l'hôpital Necker-Enfants-Malades nous avons analysé 18 observations pédiatriques d'allergie au lait de chèvre et de brebis. Les enfants étaient âgés en moyenne de 6 ans (extrêmes 20 mois et 10 ans) lors de la première réaction allergique. Ils étaient tous issus de familles atopiques ; 7 avaient ou avaient eu une dermatite atopique, 10 étaient asthmatiques et 14 sur 18 étaient sensibilisés à des pneumallergènes ; 7 étaient allergiques à un ou plusieurs aliments (arachide, poisson, blanc d'œuf, crevette, pomme, kiwi, petits pois, lentilles, noisette) (Tableau 1). Les symptômes présentés étaient surtout cutanés (urticaire du visage, angio-œdème, urticaire généralisée), respiratoires (asthme, œdème laryngé), gastro-intestinaux (vomissements) ou un syndrome oral.

Vingt-sept ingestions accidentelles ont été répertoriées chez ces 18 enfants. L'ingestion de fromage de chèvre ou de brebis était le plus souvent en cause (16 cas) ; 2 fois il s'agissait du lait de chèvre en yaourt. Sept enfants sur 18 ont eu plusieurs ingestions accidentelles à base de lait de chèvre et de brebis avec manifestations cliniques (jusqu'à 3). Des accidents sont survenus avec des plats cuisinés ou des produits préparés : pizza (2 cas), un gratin (1 cas), une danette (1 cas), du parmesan (1 cas), un sandwich basque (1 cas).

Deux enfants ont présenté un œdème de Quincke après ingestion d'un aliment lacté censé ne pas contenir l'allergène (lait de vache UHT du commerce contaminé avec du lait de chèvre (1 cas), danette (1 cas) et ont reçu de l'adrénaline.

Le diagnostic a été facile à porter : il reposait sur une histoire clinique convaincante survenant immédiatement ou dans la demi-heure après l'ingestion de l'aliment, les parents étant présents lors de l'accident.

2.2. Tests cutanés

Les tests cutanés ont été effectués en *pricks* avec les aliments natifs (le lait de chèvre et de brebis, fromage de chèvre et de brebis frais) et avec l'extrait lait de chèvre (extraits Stallergènes)

Les tests cutanés sont considérés comme positifs pour un diamètre d'induration supérieur à 3 mm et supérieur au témoin positif (histamine 10 mg/ml) et ont été cotés de 0 à 4+ en fonction du témoin positif, le témoin négatif étant négatif.

2.3. IgE spécifiques

Les IgE spécifiques (CAP Rast Pharmacia) de chèvre varient entre 0,36 et 77 KU/l (moyenne 19,4 KU/l).

2.4. Test de provocation labial

Un test de provocation labial au fromage de chèvre a été effectué chez un sujet entraînant une réaction à type d'urticaire buccale et péri-buccale et conjonctivite. Aucun test de

provocation per os en double aveugle contre placebo n'a été effectué, l'histoire clinique étant suffisamment convaincante et les parents ayant refusé un test de provocation per os.

2.5. IgE spécifiques anticaséine de vache, de chèvre et de brebis

Il apparaît clairement que c'est la fraction caséine qui est impliquée dans les allergies spécifiques aux laits de chèvre et de brebis et non les protéines du lactosérum. Les réponses IgE aux caséines de lait de chèvre et brebis sont quasiment identiques mais différentes de celles aux caséines de vache. Les dosages d'IgE spécifiques comme les diverses courbes d'EAST inhibition montrent que les sérums chèvre et brebis ont des IgE spécifiques en forte quantité et que ces IgE spécifiques ont une forte affinité. Leur liaison aux caséines correspondantes ne peut être ni facilement ni complètement déplacée par la caséine bovine. Ce sont surtout les caséines les plus représentées, alpha s1 et bêta-caséine, qui sont impliquées (Bernard, Wal, communication personnelle).

3. Discussion

3.1. Allergies au lait de chèvre et de brebis

L'ensemble des données cliniques et des explorations allergologiques de ces 18 observations permet de retenir le diagnostic d'allergie alimentaire aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache.

Les cas d'allergie isolée aux laits de chèvre et de brebis sont rares dans la littérature et de description récente. Chez l'enfant en France, six aliments sont responsables des trois quarts des allergies alimentaires. Il s'agit de l'œuf, de l'arachide, du lait de vache, des fruits à coque, de la moutarde et du poisson. [1–2]. En 1995, Wuthrich et Johansson [3] rapportaient les premières observations chez deux jeunes patients dont l'un présentait des antécédents atopiques. Un enfant de 15 ans d'origine turque atteint de dermatite atopique et de pollinose avait des épisodes récidivants d'angio-œdème de la face avec rhinoconjonctivite 15 à 30 minutes après avoir mangé de la feta ou des plats contenant du lait de chèvre ou de brebis. Le deuxième cas était un italien de 25 ans qui rapportait des épisodes de dyspnée et d'urticaire généralisée 30 minutes après avoir mangé différents types de fromages de chèvre et de brebis. Les Rast étaient positifs aux caséines de chèvre et de brebis, non aux caséines de lait de vache.

Calvani [4] avait décrit des accidents anaphylactiques chez un enfant âgé de 5 ans ayant ingéré plusieurs fois de suite un fromage pécorino fabriqué avec du lait de brebis.

Umpierrez avait rapporté le cas d'un enfant de 2 ans avec un terrain allergique familial important, allergique aux lentilles, petits pois sans IPLDV devenue à l'âge de 2 ans allergique au fromage de chèvre. Elle avait présenté trois fois de suite, 10 minutes après avoir mangé du fromage de chèvre, une dyspnée avec toux sifflante, œdème des paupières et conjonctivite [5].

Tableau 1
Données cliniques sur 18 enfants allergiques au lait de chèvre et de brebis

Patient N°	Sexe	DN	Antécédents allergiques	Âge (ans) au diagnostic	Symptômes	Allergies PN alimentaires associées	Prick tests			RAST		CAP		(kU/L)
							LDV	FC	FB	LDV	FC	FC	FB	
1	M	1991	A, DA	4	V, U, AE	+ poisson	0	+++	+++	0		50		
2	M	1995	A, DA, R	7	AE	+ arachide	0	++	++	0		77	67	
3	M	1993	A, DA, RC	6	OQ, C, A, RC	+ arachide	0	+++	+++	0		38	15	
4	M	1992	DA, A	7	V, U, OQ	+	0	+++	+++	0		8	7	
5	M	1998	A, DA, R	2	U	+ arachide	0	++++	++++	0			13,9	
6	F	1987	DA, RC	10	UG	+ crevette, pomme, kiwi	0	+++	+++	0			3,78	
7	M	1992	DA	6	SO	+ poisson, œuf, arachide, fruits à coque	0	+++	+++	0		2,94	2,52	
8	M	1993	DA	3	AE, U, A	+ œuf, arachide, poisson, fruits à coque, kiwi	0	+		0		21,2		
9	M	1990	DA, RC	2	UG, A	+	0	+++	+++	0		7,85		
10	M	1997	DA, A	5	A, AE		0	+++	++	0		5,29	5,9	
11	F	2000	DA, A	2	V, C, U, AE	poisson	0	+++		0		32	42,5	
12	M	1991	DA, A	2	SO, V, A	+ arachide, poisson fruits à coque, pomme, kiwi	0	++		0		2,17	2,17	
13	M	1990	A, RC	7	SO, UG, A	+	0	+++	+++	0		1,1	1,13	
14	M	2000		2	SO, UG, AE	œuf, moutarde, noisette	0	++		0		18,4		
15	M	2000	DA, R	1	U	+ arachide	0	++	++	0		0,92	0,78	
16	M	1998	DA, A	4	AE	+ arachide, fruits à coque	0	+++	+++	0		39	35	
17	F	1997	DA, post-greffe, RC	5	SO, AE, UG	+ arachide, kiwi, œuf, fruits à coque	0	+++	+++	0		7,27	5,63	
18	F	1997	DA	5	AE	arachide, œuf, crevette	0	++		0		0,36		

A : asthme
UG : urticaire généralisée
SO : syndrome oral
C : conjonctivite
R : rhinite

DA : dermatite atopique
PN : pneumallergènes
LDV : lait de vache
FC : fromage de chèvre
FB : fromage de brebis

V : vomissements
U : urticaire
AE : angio-œdème
OQ : œdème de Quincke

Comme dans nos observations, l'ingestion de fromages à base de lait de chèvre et de brebis déclenchait des symptômes évocateurs d'allergie alimentaire (angio-œdème, bronchospasme, urticaire) et l'enquête cutanée et biologique était positive pour les laits de chèvre et de brebis mais négative pour le lait de vache.

D'autres observations similaires ont été ensuite rapportées chez des enfants et des adultes [6–14]. L'observation de Fiocchi [8] était particulière pour son profil évolutif. Elle concernait un enfant de 9 ans atteint d'allergie au fromage de brebis sans allergie au lait de vache ; sept ans plus tard, alors que l'éviction du lait de brebis était effectuée, le patient avait présenté trois épisodes d'anaphylaxie d'effort après ingestion d'aliments contenant du lait de vache. Les tests cutanés étaient alors devenus positifs pour le lait de vache et le test de provocation orale au lait de vache suivi d'un effort physique permettait de reproduire les symptômes.

Bidat et Rancé [4] ont rapporté 26 observations pédiatriques identiques aux nôtres. Les enfants sont âgés de 5 ans et demi lors de la première réaction allergique (extrêmes 15 mois à 6 ans) ; tous présentent d'autres manifestations allergiques dont l'asthme 21 fois. Six enfants ont présenté une allergie au lait de vache qui est résolue lors de l'apparition de l'allergie au lait de vache et de chèvre. L'ingestion de fromage de chèvre ou de brebis est le plus souvent en cause (21 fois), des accidents sont survenus lors des consommations de produits cuisinés (9 fois), de fromage de vache ou de bœuf contaminé lors de la fabrication (3 fois) ou de bonbons (1 fois). Les symptômes sont cutanés dans 66 % des cas, respiratoires dans 22 % (asthme). Deux enfants ont présenté 3 chocs anaphylactiques, et ont été hospitalisés en raison de la gravité des réactions. Les prick-tests sont positifs avec les aliments natifs, les IgE spécifiques au lait de chèvre varient entre 1,08 à 100 kU/l (moyenne : 25,4 kU/l), les IgE spécifiques lait de brebis entre 3,4 et 100 kU/l (moyenne : 30,8 kU/l). Comme dans nos observations, les enfants sont tous atopiques et ont souvent de multiples allergies alimentaires. Les manifestations débutent plus tard que pour les allergènes alimentaires habituels et des quantités infimes déclenchent parfois des manifestations anaphylactiques. Ces enfants nécessitent l'instauration d'un protocole d'accueil scolaire individualisé avec prescription d'adrénaline.

Au Portugal et en Espagne d'autres cas pédiatriques ont été rapportés [10,14]. Un test de provocation per os a été effectué malgré l'histoire convaincante entraînant 30 min après l'ingestion de 2,5 g de fromage de chèvre une réaction systémique avec urticaire de la face, œdème des paupières et bronchospasme.

Les observations d'allergie au lait de chèvre et de brebis vont probablement augmenter en France et en Europe du fait de l'augmentation de la consommation de fromage de chèvre et de brebis. Classiquement surtout consommés dans le sud de l'Europe, les fromages de chèvres et de brebis sont aussi produits de plus en plus en France ; Il existe une augmentation de la production de lait de chèvre de plus de 10 % par an (485 millions de litres en 2000) et de plus de 41 % pour les

fromages entre 1996–2001 et les enfants allergiques sont amenés à en consommer de plus en plus tôt.

3.2. Allergies au lait de vache associées au lait de chèvre et de brebis

Si les cas d'allergie isolée au lait de chèvre et au lait de brebis sont rares, la probabilité d'une allergie aux laits de chèvre et de brebis est très élevée en cas d'allergie au lait de vache.

L'étude de Belloni-Businco [15] a systématiquement effectué un test de provocation en double aveugle par voie orale au lait de chèvre chez 26 enfants allergiques au lait de vache. L'ensemble des patients présentait des tests cutanés positifs pour le lait de vache mais aussi pour le lait de chèvre. Le test de provocation par voie orale au lait de chèvre était positif dans 24 cas sur 26 soit 92 % de l'effectif. Ce sont ces chiffres qui sont cités par Sicherer pour l'allergie croisée entre lait de vache et de chèvre et de brebis [16].

Du fait de la réactivité croisée entre ces caséines, le lait de chèvre doit être interdit comme un substitut du lait de vache chez les enfants atteints d'IPLDV.

3.3. Les protéines du lait des différentes espèces

La survenue d'une réaction allergique vis-à-vis d'un lait est liée aux protéines qu'il contient, spécifiques de chaque espèce animale. Les réactions allergiques croisées vis-à-vis de laits de différentes espèces sont liées à des homologies structurales parfois très importantes entre les protéines des différents laits.

Le lait est l'aliment qui a une grande valeur nutritive [17]. L'apport énergétique du lait est en moyenne de 750 kcal/l pour le lait de vache, de 600 à 750 kcal/l pour le lait de chèvre contre 1100 kcal/l pour celui de brebis. Les variations entre les espèces dépendent de la composition respective des laits principalement en lipides mais aussi à un moindre degré en protéines. Au sein d'une même espèce, il existe également de larges variations des constituants du lait en fonction des saisons et du génotype du mammifère (Tableau 2). Le lait de chèvre a une composition voisine de celle du lait de vache ; en revanche, le lait de brebis est nettement plus riche, surtout en matières grasses et protéines.

Tableau 2
Composition respective d'un litre de lait de vache, chèvre et brebis

	Lait de vache	Lait de chèvre	Lait de brebis
Énergie kcal/L	705	600 à 750	1100
Eau (g)	900		
Extraits secs (g)	130	134	200
Matières grasses (g)	35 à 45	41	75
Lactose (g)	47 à 52	45	50
Protéines (g)	33 à 36	40	60
Minéraux	9	8	11

Tableau 3
Poids moléculaire et proportion des principales protéines du lait de vache

	PM (kDa)	%
Caséines (α s1, α s2, β , κ)	19–27	82
Protéines du lactosérum		
β lactoglobulines (4 dimères)	36	9
α lactalbumine	14,4	4
Sérum albumine	69	1
Autres		4
Immunoglobulines		

3.4. Différence de deux protéines homologues chez deux espèces [18–19]

Les protéines du lait des espèces laitières sont pour l'enfant et l'adulte, d'excellentes sources d'acides aminés. La quasi-identité des protéines chez des individus est une caractéristique de l'espèce. Il n'en est plus de même lorsqu'on passe d'une espèce à l'autre. Chaque protéine dérive d'un ancêtre commun qui a évolué. Plus les espèces sont proches, plus les protéines homologues sont voisines. D'un point de vue biochimique, il apparaît que les protéines homologues sont très voisines dans les laits des espèces laitières les plus utilisées en France (vache, brebis, chèvre) de même que le lait de bufflonne, ceci étant du essentiellement à leur proximité phylogénique. Il existe encore 50 % d'identité entre les protéines des espèces laitières les plus éloignées de la vache (jument, ânesse, chamelle). Les différences qui existent entre deux protéines sont mises en évidence par la comparaison de leur structure primaire, c'est-à-dire de l'enchaînement des résidus d'acides aminés qui constitue chacune des deux molécules. Mais la chaîne peptidique d'une protéine native n'est pas linéaire ; Elle s'enroule en pelote souvent très compacte et de ce fait, lorsqu'elle est ingérée, c'est sa surface qui est reconnue d'abord par le système immunitaire. Cette structure tridimensionnelle à l'inverse de la structure (linéaire) est bien conservée dans les différentes espèces, car elle est à la base de la fonction. Les modifications intra ou interspécifiques, affectent surtout les zones dont l'altération n'entraîne pas une forte réduction de l'activité biologique.

Dans le lait se trouvent deux catégories de protéines de structures très différentes : les caséines, protéines de loin les plus abondantes du lait de vache et les protéines du lactosérum ou protéines solubles (Tableau 3). La conformation tertiaire des caséines n'est pas connue. En revanche, celle des principales protéines solubles a été élucidée.

3.5. Présentation des caséines du lait de vache

Les micelles de caséines du lait de vache sont très hydratées (4 g d'eau par g de micelles sèches). Les micelles séchées renferment 94 % de protéines appelées caséine entière ou totale et 6 % d'ions minéraux et organiques (phosphate et calcium majoritaires, magnésium, citrate). La caséine entière est constituée de 4 espèces moléculaires différentes, provenant de gènes différents, les caséines alpha s1, alpha s2, bêta et kappa. Les trois premières ont des

fonctions similaires ; elles sont capables de fixer fortement une quantité importante de phosphate, de calcium et de magnésium à l'état colloïdal. L'hydratation des micelles est due à celle des protéines et du phosphate colloïdal qu'elles renferment. Les caséines de type alpha et bêta ont une masse moléculaire voisine de 24 kDa. Ce sont des protéines phosphorylées qui en présence de calcium ou de phosphate colloïdal sont insolubles. La stabilité des micelles est due à la caséine kappa de masse moléculaire 20 kDa.

Les caséines ont une structure lâche, peu ordonnée ; elles subissent sans dommage des traitements thermiques sévères, les pH bas ou élevés. Elles sont très sensibles à l'action des protéines.

3.6. Variabilité intra et interspécifique des caséines

La concentration du lait en protéines varie surtout selon le stade de lactation dans une espèce donnée. Selon l'espèce, la concentration du lait mature en protéines et le rapport caséine totale/protéines solubles sont variables. Le lait de brebis est le plus riche en caséines et protéines du lactosérum des laits des espèces laitières, tandis que le lait humain est le plus pauvre en protéines. Il existe de plus des variations qui concernent la proportion des diverses protéines du lait. En ce qui concerne les caséines (Tableau 4), le lait humain contient essentiellement de la caséine bêta et de la caséine kappa (10 % de la caséine entière pour cette dernière). La caséine alpha s1 n'y existe qu'à l'état de trace et la caséine alpha s2 en semble absente. Le lait de chèvre, comparé au lait de vache est plus riche en caséine bêta et alpha s2. Suivant leurs génotypes, les chèvres produisent dans leur lait la caséine alpha s1 à différents niveaux : 2 à 6 g/l en moyenne.

Les micelles qui forment des agrégats stables ont un équilibre qui peut être rompu dans certaines circonstances.

La déstabilisation des micelles de caséine peut être obtenue par deux méthodes différentes :

- la modification des conditions physicochimiques qui consiste en une augmentation de la température, soit une diminution du pH en dessous de 4, soit une adjonction de sel ou de chlorure de calcium. On obtient une précipitation qui aboutit à un fromage de type caillé lactique (fromages frais, fromage de chèvre traditionnel). C'est ce qui se produit lorsque les bactéries lactiques transforment le lactose en acide lactique, abaissant

Tableau 4
Concentration approximative (g/l) des différentes caséines dans les laits de femme, de vache, de brebis et de chèvre

Caséine	Femme	Vache	Brebis	Chèvre
Alpha s1–2 ^a	<0,3 (0,17) ^b	14 (1,27)	25 (1,00)	2 à 6 (0,11 à 0,33)
Bêta	1,8 (1,00)	11 (1,00)	25 (1,00)	18 (1,00)
Kappa	0,6 (0,33)	4 (0,36)	10 (0,40)	4 (0,22)

^a Les teneurs du lait en ses différentes protéines varient dans une espèce, en fonction de l'individu, du stade de lactation.

^b Mélange des caséines alpha s1 et alpha s2.

() : rapports à la teneur en caséine bêta prise pour unité.

ainsi le pH du lait. Ceci décalcifie les micelles et les fait précipiter ;

- la seconde façon de déstabiliser les micelles est une hydrolyse enzymatique. On utilise une protéase, par exemple la chymosine, pour attaquer la caséine kappa. Les micelles devenues instables interagissent alors entre elles, formant un réseau protéique qui gélifie. On obtient alors un fromage type présure (pâtes pressées cuites comme l'emmental), non cuites comme le cantal, pâtes molles type camembert et Pont-l'Évêque.

3.7. Structure des caséines

Les caséines de vache, de brebis et de chèvre sont très voisines, alors que les caséines humaines bêta et kappa n'ont qu'environ 50 % d'identité avec les caséines homologues des espèces précitées.

Les caséines alpha et bêta ont vraisemblablement un ancêtre commun, mais l'homologie ne concerne que le peptide signal, qui est éliminé dans les protéines matures, et les petites régions phosphorylées. Les 4 caséines font partie des protéines qui ont évolué très rapidement, ne gardant probablement que ce qui est nécessaire à leur fonction : les sites polyphosphorylés, une hydrophobicité particulière qui leur permet de s'associer, une teneur élevée en proline assez uniformément répartie au long des chaînes peptidiques, ce qui leur confère une structure lâche. Les caséines isolées à pH neutre forment des homopolymères de masses moléculaires élevées. Cette caractéristique et leur structure lâche n'ont pas permis leur cristallisation et la détermination de leurs conformations tertiaires. La caséine alpha s1 serait constituée d'un domaine hydrophobe et d'un domaine hydrophile connecté par une hélice alpha. Le second domaine renfermerait notamment 7 des 8 groupes phosphate de la molécule et 12 carboxylate. Cela permettrait une forte interaction avec le phosphate de calcium colloïdal.

Quant à la relation entre la structure des caséines et leur allergénicité ; Il semblerait que les traitements thermiques même les plus drastiques ne modifient pas significativement la structure des caséines, au contraire de ce qu'on observe pour d'autres protéines.

3.8. Allergènes du lait de vache

Les principales protéines allergisantes des laits sont, d'une part les caséines (80 % des protéines du lait) et d'autre part, les protéines solubles du lactosérum (alpha lactalbumine, bêtalactoglobuline, sérum albumine). Alors que la bêtalactoglobuline absente du lait de femme a longtemps été considérée comme la principale protéine allergisante du lait de vache, de récentes études suggèrent qu'une polysensibilisation par plusieurs protéines est souvent possible [20–23].

Les protéines qui sont reconnues le plus souvent et le plus fortement par les IgE spécifiques sont les fractions caséines. Les caséines constituent les principales protéines allergisantes des laits et de leurs dérivés enrichis en caséines tels les fromages. Dans l'allergie au lait de vache, Bernard [22] a

montré que la quasi-totalité des patients allergiques aux caséines ont des IgE spécifiques dirigées contre chacune des caséines isolées et purifiées [23]. Il semble donc exister une cosensibilisation aux différentes espèces de caséines. Plusieurs travaux ont été réalisés dans le but de déterminer les sites antigéniques des caséines du lait de vache. Pour la caséine alpha s1 et la caséine bêta, plusieurs épitopes linéaires séquentiels ont été décrits. Ces épitopes linéaires sont des peptides de taille variable dépendant de la méthode utilisée pour les isoler et les purifier, mais chez certains patients des peptides de petite taille de 12 à 14 résidus amino-acides ont été caractérisés pour leur responsabilité d'une part importante de l'allergénicité de la molécule. Seule une hydrolyse enzymatique très poussée semble capable de réduire l'allergénicité de ces protéines.

Les caséines seraient également impliquées dans les réactions allergiques croisées observées entre les laits des différentes espèces. Un enfant allergique aux protéines du lait de vache sera donc probablement allergique aux protéines du lait d'autres espèces laitières, sinon à toutes. Un chauffage important de ce lait pourrait amoindrir les réactions aux protéines du lactosérum mais non aux caséines.

Ainsi Restani et al. [20] ont démontré que les IgE sériques des sujets allergiques au lait de vache reconnaissent principalement les caséines des laits de nombreuses espèces (chèvre, brebis, buffle) à l'exception du lait de chamelle. De même Bernard [24] a analysé la spécificité de la réponse IgE spécifique aux caséines de différentes espèces (vache, brebis, chèvre, lapin et rat). Chez 58 sujets allergiques au lait de vache, il existe une réactivité croisée entre les structures allergéniques des caséines du lait de vache, de chèvre et de brebis.

3.9. Allergènes du lait de vache de chèvre et de brebis

Un individu allergique à une caséine de vache sera allergique à la caséine homologue d'une autre espèce laitière [25]. Bellioni-Businco [15] a étudié 26 enfants âgés de 5 mois à 7 ans avec une allergie prouvée au lait de vache par un test en double aveugle contre placebo, qui avaient des tests cutanés positifs au lait de vaches, des Rast positifs (Pharmacia). Une électrophorèse (SDS-PAGE) de lait de vache et de lait de chèvre et un immunoblot ont été effectués sur 4 sérums d'enfant ayant une IPLDV. Quatre régions ont été identifiées par les IgE se liant aux protéines des laits : albumines 69 kD, caséines entre 33 et 40 kD, bêta lactalbumine 18 kD et alpha-lactoglobuline 15 kD. Tous les sérums testés ont réagi plus avec le lait de vache qu'avec le lait de chèvre. La pré-incubation avec le lait de vache inhibe complètement la réactivité avec le lait de chèvre mais dans le cas contraire, la réactivité n'est inhibée que partiellement.

Le potentiel allergénique des alpha caséines de vache, de chèvre et de brebis a été comparé par méthode Elisa et par inhibition du test Elisa chez des enfants ayant une IPLDV. Spuerger [26] a étudié 17 enfants ayant tous des IPLDV comparés à 59 enfants atopiques et 27 enfants non allergiques. Les sérums des enfants ayant une IPLDV montrent un

taux élevé d'IgE spécifiques se liant aux alpha caséines des 3 espèces. De plus, l'inhibition des IgE spécifiques liant l'alpha caséine bovine avec l'alpha caséine de chèvre et de brebis révèle que ces trois espèces ont une réactivité croisée importante du fait de minimales différences de structure primaire. Il n'existe que de petites différences entre les alpha caséines du lait de chèvre et de brebis (environ 90 % d'identité). Cependant, on note que les petites différences de structure entre les caséines de chèvre et de vache produisent des différences dans la capacité des IgE spécifiques à se lier.

3.10. Allergènes du lait de chèvre et de brebis non associés aux allergènes du lait de vache

Il existe maintenant des enfants non allergiques au lait de vache qui sont allergiques uniquement au lait de chèvre et de brebis. Moneret Vautrin a décrit deux accidents anaphylactiques au lait de chèvre et de brebis. [12] L'étude du sérum de ces 2 sujets a permis de mettre en évidence des IgE spécifiques se liant à trois types de protéines : les immunoglobulines (150 kD), la lactoferrine (80 kD) et des caséines (32 et 28 kD). Chez ces 2 sujets aucune sensibilisation n'a été trouvée pour la bêta lactoglobuline, l'alpha lactalbumine ou l'albumine.

L'étude du sérum d'un patient d'Alvarez [7] ayant présenté une réaction anaphylactique après consommation de lait caillé de brebis, retrouve une réactivité vis-à-vis d'une protéine de 25 kD pouvant correspondre à une alpha ou une bêta caséine et à un agrégat de caséines.

Dans l'observation d'Umpierrez [5] concernant une enfant ayant présenté des réactions anaphylactiques au fromage de chèvre, les IgE spécifiques dirigées contre les caséines de chèvre et de brebis étaient fortement positives. Les tests d'inhibition Elisa ont révélé un haut degré de réactivité croisée entre les caséines de chèvre et de brebis. Le SDS-PAGE et l'immunoblot ont objectivé des IgE spécifiques liant des caséines de PM.

De même Tauler [14] chez un nourrisson de 13 mois ayant présenté une réaction anaphylactique après ingestion d'un fromage de chèvre a montré par électrophorèse SDS PAGE et immunoblot que les IgE spécifiques du sujet reconnaissent une bande de 19 kD.

3.11. Les conditions d'apparition de la sensibilisation

La raison pour laquelle certains sujets développent une allergie isolée au lait de chèvre et au lait de brebis et surtout aux caséines alpha s1 et bêta n'est pas connue. Elle est très vraisemblablement en rapport avec l'augmentation de la consommation de fromages de chèvre et de brebis chez des enfants porteurs de dermatite atopique.

Les caséines de lait sont souvent ajoutées dans les produits industriels, ceci n'est pas toujours clairement mentionné sur l'étiquetage et quand bien même certaines indications font suspecter la présence de caséine, leur origine n'est pas précisée (caséine ajoutée à la chair animale dans certains procédés de reconstitution de la viande et du poisson). De plus dans les

coopératives laitières, des contaminations sont possibles lors des stockages successifs de lait de vache, de chèvre et de brebis.

Depuis 1995, la plupart des fromages de chèvre et de brebis sont stérilisés et pasteurisés. Le mode de stérilisation UHT pourrait entraîner des modifications de configuration des protéines du lait de chèvre et de brebis. Les procédés de transformation alimentaires englobent un ensemble d'opérations unitaires mécaniques et thermiques tels que mélange, homogénéisation, pasteurisation, stérilisation, cuisson, extrusion. [27–29]. Chacune de ces opérations impose des contraintes de cisaillement et de chauffage. Une protéine est soumise à des contraintes répétées pouvant affecter sa structure secondaire. Il faut noter que les caséines ont peu de structures secondaires par rapport aux protéines globulaires telles que les protéines du lactosérum. Le chauffage d'une protéine globulaire provoque s'il est d'intensité suffisante, des changements conformationnels se traduisant par une perte de structure secondaire et tertiaire. Cette dénaturation est suivie par une phase d'agrégation des protéines dénaturées. D'autres changements structuraux peuvent être induits par chauffage tels que la formation de produit de la réaction de Maillard [27]. Les traitements thermiques peuvent donc modifier voire augmenter l'immunoréactivité des protéines. Le problème du chauffage dans l'induction d'une sensibilisation aux caséines de lait de chèvre et de brebis reste posé.

Il existe une grande homologie structurale des caséines des laits de chèvre et de brebis évaluée à plus de 90 % alors que l'homologie de structure entre le lait de vache d'un part et les laits de chèvre et de brebis d'autre part n'est que de 85 %. L'inhibition de Rast à partir de sérums de sujets allergiques aux laits de chèvre et de brebis objective une inhibition complète de l'activité IgE spécifique vis-à-vis du lait de chèvre après incubation avec de la caséine de brebis. De même, l'inhibition complète de l'activité IgE spécifique vis-à-vis du lait de brebis est obtenue après pré-incubation avec de la caséine de chèvre. En revanche, la pré-incubation avec de la caséine bovine ne modifie que partiellement l'activité IgE spécifique vis-à-vis du lait de chèvre et de brebis, du fait d'une homologie plus limitée entre les caséines bovines et du lait de chèvre et de brebis.

4. Conclusion

L'allergie isolée au lait de chèvre et de brebis a tendance à se développer et ne doit pas être méconnue. Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge repose sur une éviction stricte de l'ensemble des aliments contenant ces laits et des produits dérivés. Un protocole d'accueil scolaire individualisé doit être effectué avec prescription d'Adrénaline. Cette allergie est indépendante de l'allergie au lait de vache malgré une homologie structurale de 85 % entre les caséines de lait de chèvre, de brebis et les caséines de lait de vache. Ce sont les caséines qui sont impliquées dans l'allergie au lait de chèvre et de brebis.

Références

- [1] Rancé F. Food hypersensitivity in children: clinical aspect and distribution of allergens. *Allerg Immunol* 1999;10(1):33–8.
- [2] Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Médecine et Enfance, Paris; 2000.
- [3] Wuthrich 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.
- [4] Calvani 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.
- [5] Umpierrez A, Quirce S, Maranon F, Cuesta J, Garcia-Villamuza Y, Lahoz C, Sastre J. Allergy to goat and sheep cheese with good tolerance to cow cheese. *Clin Exp Allergy* 1999;29(8):1064–6.
- [6] Bessot J-C, Pauli G. Allergies croisées et non croisées aux protéines des laits de vache, chèvre et brebis. *Rev Fr Allergol* 1999;39(4):382.
- [7] Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy* 2002;57:1091–2.
- [8] Fiocchi A, Restani P, Decet E, Travaini M, Mirri GP, Bernardo L. Evolution from ewe's milk to cow's milk allergy. *Allergy* 1999;54:401–8.
- [9] Lamblin C, Bourrier T, Orlando J-P, et al. Allergie aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:165–8.
- [10] Martins P, Borrego LM, Pires G, Leira Pinto L. Sheep and goat's milk allergy in the absence of cow's milk allergy. *EAACI* 2003, Abstract 605.
- [11] Orlando JP, Breton-Bouveyron A. Réaction anaphylactoïde au lait de chèvre. *Allerg Immunol* 2000;32(6):231–2.
- [12] Pierart F, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxie pré-léthale aux protéines de brebis. *Alim'inter* 2001;6(5):187–9.
- [13] Bidat E, Rancé F, Baranes T, Goulamhousen S. L'allergie au lait de chèvre ou de brebis sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol* 2003;43:94.
- [14] Tauler E, Pineda F. Allergy to goat and sheep cheese with tolerance to cow milk and its derivatives. *EAACI* 2003, Abstract 612.
- [15] Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191–4.
- [16] Sicherer S. Clinical implication of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):881–90.
- [17] St Gelais D, Ould Baba A, Turcot S. Composition du lait de chèvre et aptitude à la transformation. *Agriculture agro-alimentaire*. Canada. http://res2.agr.gc.ca/crda/pubs/chevre200-goat2000_f.htm.
- [18] Ribadeau-Dumas B, Brignon G. Les protéines du lait des différentes espèces. In: Dans Navarro J, Schmitz J, editors. *Allergies alimentaires Progrès en Pédiatrie*, 10. Paris: Édition Doin; 1993. p. 27–39.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):180–5.
- [22] Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wall JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch of Allergy and Immunol* 1998;115:235–44.
- [23] Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;1013–22.
- [24] Bernard H, Creminon C, Negroni L, Peltre G, Wal JM. IgE cross-reactivity with caseins from different species in human allergic to Cow's milk. *Food and Agricultural Immunology* 1999;11:101–11.
- [25] Sabbah A, Drouet M, Lauret M-G, Giffard G, Minkhar M. Étude de la réactivité croisée entre le lait de vache (LV) et le lait de chèvre (LC). *Allerg Immunol* 1997;29:203–14.
- [26] 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.
- [27] Sanchez C, Fremont S. Conséquences des traitements thermiques et de la formulation sur la structure et l'allergénicité des protéines alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:13–20.
- [28] Moneret-Vautrin. Modification of allergenicity linked to food technologies. *Allerg Immunol* 1998;30:9–13.
- [29] Besler M, Steinhart H, Pastiche A. Stability of food allergens and allergenicity of processed food. *J Chromat B* 2001;756:207–28.