



Reçu le :
17 septembre 2007
Accepté le :
30 avril 2008

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Anaphylaxie fatale au lait de brebis : place de la biologie

Fatal ewe's milk-induced anaphylaxis: Laboratory work-up

J. Vitte*, P. Bongrand

*Laboratoire d'immunologie, Inserm UMR 600/CNRS UMR 6212, hôpital de la Conception,
Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, faculté de médecine de Marseille, 147,
boulevard Baille, 13005 Marseille, France*

Summary

Selective ewe's or goat's milk allergy without cow's milk allergy often presents as a severe picture. Diagnosis and follow-up are facilitated by the use of laboratory tests. Serum tryptase is elevated after mast cell degranulation. Combined determination of serum tryptase and immunoglobulin-E levels are particularly useful in the work-up of anaphylaxis, should it have been fatal. A case of ewe's milk allergy without cow's milk allergy and its laboratory work-up are reported.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

L'allergie isolée au lait de brebis ou de chèvre sans allergie au lait de vache peut induire des tableaux systémiques préoccupants. Le diagnostic et le suivi sont facilités par les marqueurs biologiques. En particulier, le dosage de la tryptase sérique, reflet d'une dégranulation mastocytaire, doit être associé à la recherche des immunoglobulines E dans les suspicions de choc anaphylactique. Les dosages biologiques sont réalisables sur des prélèvements post-mortem dans le cadre d'une enquête étiologique. Un cas d'anaphylaxie mortelle au lait de brebis sans allergie au lait de vache est rapporté ici et la conduite à tenir est rappelée.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tryptase, Immunoglobuline E, Choc anaphylactique, Allergie lait, Diagnostic post-mortem

1. Introduction

L'allergie au lait de brebis ou de chèvre et à leurs produits dérivés sans allergie associée au lait de vache est décrite depuis 1995 [1]. Une quantité minime d'allergènes (quelques grammes, des traces de fromage sur un couteau ou une contamination lors de la fabrication) peut déclencher des tableaux sévères nécessitant des mesures de réanimation [2-4]. Les allergènes sont souvent cachés, donc d'éviction difficile. Tous les âges peuvent être touchés, avec une pré-dilection pour le grand enfant [1,2,5-7]. Le diagnostic est évoqué devant des symptômes d'installation rapide (15 à 30 min) après l'ingestion d'un plat contenant du fromage ou du lait de chèvre ou de brebis par un patient qui consomme

régulièrement sans problème des produits laitiers bovins. Un interrogatoire minutieux, des tests cutanés, le dosage des IgE sériques et éventuellement des tests de provocation en milieu spécialisé permettent le plus souvent de faire le diagnostic [1-7]. Une activation des basophiles in vitro peut être recherchée dans les cas difficiles. Le dosage de la tryptase sérique doit être proposé devant un tableau clinique d'anaphylaxie vu précocement ; de plus, la tryptase ainsi que les IgE peuvent être dosés sur des prélèvements post-mortem.

La physiopathologie est celle d'une hypersensibilité immédiate de type I, avec sensibilisation aux protéines du lait de brebis ou de chèvre et production d'IgE. Les protéines du lait sont divisées en caséines et protéines du lactosérum (principalement alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, immunoglobulines, lactoferrine, sérumbumine). La famille des caséines comprend 4 membres : α_1 , α_2 , β et κ .

Les gènes codant pour les protéines du lait sont hautement homologues chez les ruminants. Néanmoins, un grand

* Auteur correspondant.

Laboratoire d'immunologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.
e-mail : jvitte@ap-hm.fr, vitte@marseille.inserm.fr

nombre de substitutions ponctuelles, délétions et modifications post-traductionnelles (phosphorylation, glycosylation) est décrit pour chaque espèce et probablement impliqué dans les variations d'allergénicité [8]. La fraction caséinique α est généralement mise en cause dans la sensibilisation au lait et aux produits laitiers, par son haut degré d'homologie interspèce ou la stabilisation des autres protéines [2,5,9,10]. À l'inverse, des IgE reconnaissant sélectivement la caséine, l'alpha-lactalbumine ou la bêta-lactoglobuline d'une seule espèce sont décrites dans des allergies isolées au lait de brebis ou de chèvre ; la sensibilisation viserait alors des épitopes spécifiques d'espèce [6,7,10]. Nous rapportons le cas d'un enfant allergique au lait de brebis, mais non au lait de vache.

2. Observation

Il s'agissait d'un garçon âgé de 8 ans. Dans ses antécédents on trouvait un eczéma atopique sans antécédent familial. Son régime alimentaire comportait une éviction du lait de brebis et de ses dérivés, mais il était autorisé à consommer des produits issus du lait de vache. Lors d'un repas à l'extérieur du domicile, l'ingestion accidentelle d'un mélange de fromage de lait de vache et de lait de brebis (2 g environ) a été immédiatement suivi d'un œdème des voies aériennes avec signes de choc. L'injection de l'adrénaline de la trousse d'urgence ainsi que l'intervention des secours ont échoué à réanimer l'enfant, qui est décédé en quelques minutes.

L'autopsie réalisée le lendemain a trouvé un œdème pulmonaire. Des prélèvements sanguins périphériques et intracardiaques ont été réalisés et conservés à +4 °C pendant 10 j, avant d'être acheminés au laboratoire.

Le diagnostic suspecté étant un choc anaphylactique au fromage de brebis, nous avons dosé la tryptase et les IgE spécifiques des produits laitiers (Tableau I). Les autres aliments consommés au cours du repas étant connus pour être tolérés par l'enfant et l'apparition des symptômes étant

corrélée avec l'ingestion du fromage, la recherche d'autres IgE alimentaires n'a pas été réalisée.

Le taux de tryptase se situait dans la fourchette haute des valeurs normales (inférieures à 11 $\mu\text{g/L}$). En l'absence de données cinétiques (nous ne disposons que du prélèvement post-mortem), il était impossible d'exclure ou de retenir une dégranulation mastocytaire associée à l'anaphylaxie clinique.

Les taux d'IgE spécifiques du lait de chèvre et du lait de brebis indiquaient une sensibilisation nette vis-à-vis des ces allergènes. Les valeurs étaient comparables à celles publiées dans les séries d'allergie isolée au lait de brebis [2,5,6]. Les IgE spécifiques du lait de vache et du fromage de vache à pâte cuite étaient très faiblement positives ; une légère positivité était également notée pour le fromage de vache à pâte fermentée. Enfin, les IgE contre la caséine, l'alpha-lactalbumine et la bêta-lactoglobuline bovines n'ont pas été mesurées en raison de leur faible valeur prédictive positive. Au total, le profil d'IgE indiquait une sensibilisation au lait de chèvre et de brebis, à des taux compatibles avec la survenue d'accidents graves de type anaphylactique tels que décrits dans la littérature. Les IgE dirigées contre le lait de vache et ses dérivés, détectées à des taux très faibles, étaient en faveur d'une sensibilisation croisée sans incidence clinique. L'ensemble des résultats a été obtenu post-mortem, la biologie étant la seule voie d'exploration dans ce cas.

3. Discussion

Ce cas souligne la gravité potentielle des accidents allergiques alimentaires et rappelle l'utilité des tests biologiques actuellement disponibles. Le tableau clinique sévère, d'installation immédiate après le contact avec l'aliment connu pour être dangereux, d'évolution rapide, était typique des accidents anaphylactiques alimentaires. Les analyses biologiques confirmaient la présence d'IgE dirigées contre le lait suspecté, mais n'ont pas apporté de preuve formelle d'une dégranulation mastocytaire.

Tableau I
Résultats des tests allergologiques post-mortem.

	Sang périphérique	Sang intracardiaque
Tryptase ($\mu\text{g/L}$)	8,32	10,10
IgE anti-F325 lait de brebis (kU/L)	8,34	9,91
IgE anti-F300 lait de chèvre (kU/L)	7,94	9,16
IgE anti-F2 lait de vache (kU/L)	0,22	0,15
IgE anti-F81 fromage à pâte cuite (kU/L)	0,36	0,15
IgE anti-F82 fromage à pâte fermentée (kU/L)	0,50	0,72

Les dosages ont été pratiqués sur les prélèvements sanguins intracardiaque et périphérique (fémoral) réalisés post-mortem (méthode CAP RAST, Phadia).

Cependant, l'anaphylaxie alimentaire présente des particularités :

- son diagnostic biologique peut être égaré par des taux de tryptase peu ou pas élevés – d'où l'importance de la détermination d'une cinétique sur les prélèvements immédiats et différés [11–13] ;
- sa probabilité d'apparition et sa mortalité sont plus élevées dans les populations pédiatriques et de jeunes adultes [13–15] ;
- 100 % des accidents anaphylactoïdes ou anaphylactiques d'origine alimentaire ont comporté des symptômes respiratoires, parfois isolés [13,16] ;
- la présentation clinique (symptômes après ingestion d'un aliment auquel le patient était connu pour être allergique) doit donc primer sur le chiffre de la tryptase [11].

Ainsi, dans le cas rapporté, le diagnostic de choc anaphylactique au fromage de brebis ne peut être posé avec certitude, mais est très fortement suspecté devant un faisceau d'arguments cliniques et biologiques concordants entre eux et avec les données de la littérature, en l'absence d'hypothèse diagnostique alternative atteignant le même niveau d'imputabilité.

La fréquence croissante des allergies va de pair avec le progrès des outils biologiques. Lors d'un accident clinique d'allure anaphylactique, la tryptase sérique ou plasmatique est dosée couramment par les laboratoires d'analyses réalisant des explorations allergologiques. Ce dosage remplace celui de l'histamine sérique et de la méthyl-histamine urinaire ; en effet, le temps de demi-vie et la stabilité dans le prélèvement sont supérieurs pour la tryptase. Le dosage de la tryptase réalisé sur 2 prélèvements successifs, le 1^{er} 30 min à 2 h après l'accident clinique et le second 24 à 72 h après, recherche la dégranulation des mastocytes [17]. Il est important de réaliser le 1^{er} prélèvement de manière légèrement différée après l'apparition des symptômes, car les taux de tryptase peuvent être normaux au tout début du tableau. Un accident clinique avec élévation concomitante et transitoire de la tryptase impose une enquête allergologique au décours (interrogatoire, tests cutanés, IgE sériques, tests de provocation ou tests d'activation des basophiles in vitro).

Le dosage de la tryptase peut être réalisé sur des prélèvements post-mortem [11–13]. Les conditions de prélèvement ne sont pas standardisées, des prélèvements autopsiques jusqu'à 7 j après le décès ayant été rapportés. Les échantillons sont à conserver à –20 °C, mais les taux de tryptase restent relativement stables, même à température ambiante pendant plusieurs jours [17–19]. Le site de prélèvement influe sur le taux de tryptase post-mortem : plus élevé dans le sang

intracardiaque qu'en périphérie, probablement par diffusion à partir des mastocytes pulmonaires lysés [11,18]. L'interprétation des taux de tryptase post-mortem n'est pas consensuelle : à 10 µg/L ; la sensibilité serait de 86 % et la spécificité de 88 % pour les décès par anaphylaxie [11,12,18,20], mais seul un taux de 44 µg/L ou plus apporte une valeur prédictive positive de 95 % [20]. Le dosage des IgE spécifiques d'un allergène suspecté peut également être utile sur des prélèvements post-mortem, les taux étant relativement stables pendant plusieurs semaines [11–13].

4. Conclusion

Chez un enfant de 8 ans, l'ingestion de quelques grammes de fromage de brebis a été immédiatement suivie d'un accident d'allure anaphylactique, réfractaire aux tentatives de réanimation. Le dosage des IgE dans les prélèvements autopsiques confirme la sensibilisation isolée au lait de brebis et au lait de chèvre, mais le taux de tryptase n'est pas concluant avec certitude.

Une fois le diagnostic d'allergie de type anaphylactique posé, une éviction très stricte de tous les produits pouvant en contenir s'impose compte tenu de la gravité extrême potentielle, ainsi que la prescription d'une trousse d'urgence et des mesures d'éducation du patient et de son entourage familial et scolaire. En cas d'accident anaphylactique fatal, le diagnostic peut être fait en post-mortem avec les mêmes outils biologiques que lors d'une enquête allergologique habituelle.

Références

1. Wüthrich B, Johansson SG. 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.
2. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy* 2006;61:1358–65.
3. Attou D, Caherec A, Bensakhria S, et al. Allergie aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:601–7.
4. Calvani Jr M, Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 1998;157:17–9.
5. Lamblin C, Bourrier T, Orlando JP, 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.
6. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:113–6.
7. Muñoz-Martin T, de la Hoz Caballer B, Marañón Lizana F, et al. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:39–42.
8. Wal JM. Structure and function of milk allergens. *Allergy* 2001;56:35–8.

9. Han N, Järvinen KM, Cocco RR, et al. Identification of aminoacids critical for IgE-binding to sequential epitopes of bovine κ -casein and the similarity of these epitopes to the corresponding human κ -casein. *Allergy* 2008;63:198–204.
10. Spuerger P, Walter M, Schiltz E, et al. Allergenicity of α -caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 1997;52:293–8.
11. Edston E, van Hage-Hamsten M. Beta-tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998;93:135–42.
12. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, et al. Laboratory investigations of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991;36: 857–65.
13. Pumphrey RSH, Roberts ISD. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273–6.
14. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101:E8.
15. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:191–3.
16. Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 2001;56:102–4.
17. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551–5.
18. Way MG, Baxendino CL. The significance of post mortem tryptase levels in supporting a diagnosis of anaphylaxis. *Anaesthesia* 2002;57:284–5.
19. Horn KD, Halsey JF, Zumwalt RE. Utilization of serum tryptase and immunoglobulin E assay in the postmortem diagnosis of anaphylaxis. *Am J Forensic Med Pathol* 2004;25:37–43.
20. Edston E, Eriksson O, van Hage M. Mast cell tryptase in post-mortem serum – reference values and confounders. *Int J Legal Med* 2007;121:275–80.