

Hypersensibilité non IgE-médiée aux protéines du lait de vache, un futur problème de santé publique ?

Taan Aboudiab^{a,*}, Suhaïb Al Hawari^a, Epiphane Agla^a, Khaled Zahreddine^b, Lokombé Léké^c, Marie-Nathalie Kolopp-Sarda^d

Liste des abréviations utilisées.

CIC	complexes immuns circulants
IgE	immunoglobuline E
PLV	protéines de lait de vache
RCH	recto-colite hémorragique
RGO	reflux gastro-œsophagien

L'hypersensibilité alimentaire est en nette augmentation ces quinze dernières années. Quatre types d'hypersensibilités ont été décrits par Gell et Coombs en 1963 et 1968 [1]: le type I ou hypersensibilité immédiate ou allergie qui est caractérisé par la synthèse d'IgE spécifiques capables de se fixer sur les mastocytes tissulaires et sur les polynucléaires basophiles sanguins et de les faire dégranuler; le type II ou cytotoxicité anticorps dépendante impliquant des anticorps circulants de type IgG, IgM, dirigés contre des antigènes cellulaires; le **type III ou hypersensibilité semi retardée** dont le mécanisme est le dépôt de complexes immuns (Ag-Acs de type IgG ou IgM) dans les petits vaisseaux et les lames basales, **responsable de réactions inflammatoires**; et le type IV ou hypersensibilité retardée à médiation cellulaire qui met en jeu des cellules immunocompétentes (lymphocytes T CD4 et CD8, macrophages). En 2001, l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique a redéfini les termes d'hypersensibilité et d'allergie, selon que les mécanismes physiopathologiques font intervenir des acteurs immunologiques (IgE, lymphocytes...) ou non [2]. Les hypersensibilités que nous évoquons sont plus en accord avec la classification de Gell et Coombs.

a Service de néonatalogie

Centre hospitalier de Saint-Quentin – 02100 Saint-Quentin

b Laboratoire de biologie

Hôpital d'Antibes Juan-les-Pins – 06160 Antibes

c Département de néonatalogie

Centre hospitalier universitaire – 80000 Amiens

d Laboratoire d'immunologie

CBAPS – Centre hospitalier universitaire Lyon-Sud

165, chemin du Grand-Revoynet

69495 Pierre-Bénite cedex

* Correspondance

t.aboudiab@ch-stquentin.fr

L'hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendante, de type III ou IV, ne met pas en danger la vie du patient mais peut provoquer une pathologie insidieuse par le biais d'une inflammation chronique responsable de multiples symptômes et des signes cliniques pouvant être à la fois digestifs et extra digestifs. En effet depuis 2001, nous avons publié plusieurs observations montrant des liens entre l'hypersensibilité non IgE-dépendante au lait de vache et des signes cliniques et symptômes tels que l'otite séreuse, le reflux gastro-œsophagien (RGO), la constipation, la vulvite récidivante, l'anorexie du nourrisson, l'asthme, la toux chronique, l'eczéma, l'hyperactivité chez l'enfant et le bégaiement [3-7]. Penin *et al.*, dans une étude rétrospective réalisée en 2009 [8], ont confirmé notre hypothèse [4] en trouvant plus d'asthmatiques au sein du groupe d'enfants qui ont présenté une allergie alimentaire, comparé à un groupe témoin, de même que Pelsser *et al.* ont publié en 2011 [9], les résultats d'une étude randomisée confirmant ce que nous avons décrit en 2007 [6] sur le lien entre l'hypersensibilité alimentaire non IgE-médiée et l'hyperactivité chez l'enfant.

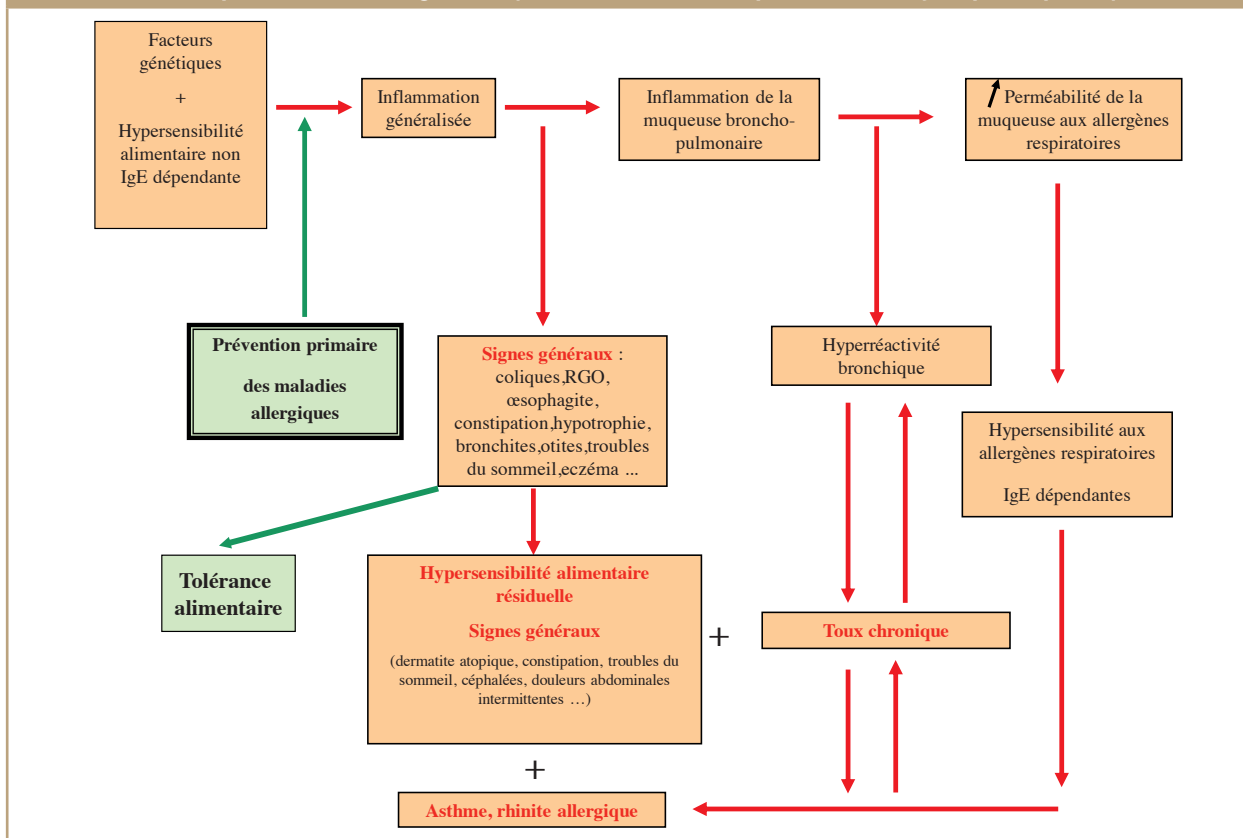
Nous avons montré en 2003 [4] qu'un enfant ayant une hypersensibilité non IgE-dépendante au lait de vache, peut, dans la grande majorité des cas, consommer selon son seuil de tolérance (qui reste à établir) une certaine quantité de produits laitiers fermentés. Cette tolérance est probablement due à une hydrolyse partielle des protéines du lait de vache (PLV) par les enzymes de la fermentation, étant donné que le patch test pour le lait était positif alors que celui du yaourt était négatif le même jour et chez le même patient. Les effets bénéfiques des métabolites issus de la fermentation sur le système immunitaire intestinal sont maintenant bien connus. D'après les travaux de Hoarau *et al.* [10], le surnageant de *Bifidobacterium breve C50* peut induire la maturation et la survie prolongée des cellules dendritiques via TLR2 (toll like receptor-2) et la forte production d'IL-10, cytokine à action immunosuppressive. Les résultats obtenus avec le yaourt pourraient s'expliquer en partie par le rôle immunorégulateur des produits de fermentation. Le traitement thermique, en dénaturant les épitopes reconnus par le système immunitaire, peut modifier la réaction allergique. Dans un travail publié en 2008, Nowak-Węgrzyn *et al.* ont montré que 75 % des enfants allergiques au lait toléraient le lait longuement chauffé [11].

Dans la **figure 1**, nous proposons des liens possibles entre l'hypersensibilité aux PLV et certains asthmatiques et tousseurs chroniques, en suggérant que l'hypersensibilité aux PLV non médiée par les IgE se manifeste essentiellement dans la première année de vie avec des signes cliniques

article reçu le 8 juillet, accepté le 3 octobre 2014

© 2014 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Liens possibles entre l'hypersensibilité aux PLV, certains asthmatiques et touseurs chroniques et évolution soit vers la tolérance alimentaire naturelle et la disparition des symptômes ou leur persistance à long terme (asthme, toux chronique chez les sujets prédisposés).



comme le RGO, les coliques sévères, l'eczéma, la constipation, les bronchites à répétition, les otites, les troubles du sommeil et les troubles de la croissance. L'évolution de cette hypersensibilité aboutit soit vers la tolérance alimentaire naturelle et la disparition des symptômes, soit vers leur persistance à long terme, pouvant conduire au déclenchement de l'asthme et de la toux chronique chez les sujets prédisposés, si certaines mesures préventives n'ont pas été prises à temps.

L'hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendante, à l'inverse de celle de type I selon Gell et Coombs (hypersensibilité immédiate qui disparaît en règle générale vers l'âge de 18 mois), est durable dans le temps et peut, dans un certain pourcentage non négligeable, persister toute la vie ; la symptomatologie peut évoluer avec l'âge et les circonstances environnementales. Cette hypersensibilité peut-elle être, dans certains cas, à l'origine du déclenchement des maladies inflammatoires auto-immunes dans l'enfance et à l'âge adulte ?

Pour aborder cette question, nous décrivons le cas d'une fillette qui s'est présentée à la consultation à l'âge de 6 ans pour des bronchites à répétition et un asthme instable traité par un β_2 -mimétique, un corticoïde inhalé, un anti-leucotriène et un anti-dégranulant mastocytaire. Dans ses antécédents, on note des coliques, de l'eczéma et un RGO pendant la première année de vie. Le bilan allergique a permis d'écarter une hypersensibilité immédiate aux PLV et le patch test (Diallerstest®, DBV Technologies, Bagneux, France)

est revenu franchement positif témoignant d'une hypersensibilité retardée non IgE-dépendante aux PLV. L'éviction des produits laitiers a permis une amélioration spectaculaire des bronchites à répétition et de l'asthme entraînant l'arrêt de son traitement contre l'asthme au bout de 6 mois. Malheureusement, après deux ans et demi de régime d'éviction, sous la pression de l'entourage, le lait a été réintroduit et a conduit en quelques jours à une constipation opiniâtre traitée par des laxatifs à fortes doses (20 grammes de Forlax® par jour) pendant deux mois, suivie d'une diarrhée chronique qui, quatre mois plus tard, s'est avérée être une maladie de Crohn. L'équipe médicale qui a pris en charge cette constipation a maintenu l'apport lacté standard étant donné sa réticence sur le lien possible entre l'hypersensibilité au lait et la constipation. L'éviction des produits laitiers chez cet enfant a vraisemblablement réduit son inflammation bronchique permettant l'arrêt de son traitement pour l'asthme. Le fait de réintroduire le lait chez cet enfant, qui reste hypersensible aux PLV, a probablement réactivé le système immunitaire à un moment où les conditions environnementales étaient propices au déclenchement de sa maladie.

Bien qu'il puisse s'agir d'une simple coïncidence, ce cas clinique nous interpelle sur la possible responsabilité de l'hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendante dans le déclenchement de certaines maladies inflammatoires qu'elles soient digestives comme la recto-colite hémorragique et la maladie de Crohn ou extra digestives comme

la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type I, chez les personnes génétiquement prédisposées. L'hypersensibilité alimentaire incluant le lait de vache et agissant comme une source d'inflammation dans la maladie de Crohn a déjà été évoquée dans la littérature [12, 13], de même que le rôle du lait comme facteur favorisant dans le déclenchement du diabète type I [14]. L'action de l'environnement (bactérie, virus, champignon, aliment...) sur le dérèglement du système immunitaire serait-elle à l'origine du déclenchement de certaines maladies auto-immunes chez les sujets génétiquement prédisposés [15]? Ce déclenchement serait-il comparable à celui de l'asthme qui est également une maladie inflammatoire? En effet, dans le cadre d'hypersensibilité non-IgE dépendante, l'inflammation de la muqueuse bronchique par le dépôt de complexes immuns circulants (CIC) en lien avec le lait, augmenterait la perméabilité bronchique aux allergènes respiratoires et pourrait être à l'origine d'une hypersensibilité immédiate type IgE, responsable de l'asthme et de la toux chronique chez les sujets génétiquement prédisposés.

Il existe quelques tests pouvant aider au diagnostic des hypersensibilités non IgE-dépendantes, en particulier les patchs tests faciles à réaliser mais ne concernant que l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV selon Gell et Coombs), moins fréquemment impliquée que l'hypersensibilité à complexes immuns circulants (type III). La recherche des CIC spécifiques ou le test d'activation lymphocytaire aux PLV sont des examens biologiques de coût élevé, réalisés dans peu de laboratoire. Le seul test qui permette de confirmer le diagnostic est celui de l'éviction/réintroduction de l'aliment suspecté.

Huit ans après notre article sur les liens possibles entre le lait et la constipation chronique [5], l'Académie américaine de pédiatrie a accepté en 2012 les nouvelles recommanda-

tions de la Société nord-américaine de gastro-entérologie. Ces recommandations, publiées en 2014 en association avec la Société européenne de gastro-entérologie [16], admettent que chez un nourrisson atteint de constipation sévère, associée à des antécédents d'allergie familiale ou à un eczéma, l'allergie aux PLV peut être une hypothèse qui justifie une tentative de régime d'éviction. Il n'a pas été recommandé de réaliser en routine des tests d'allergie chez un enfant constipé, mais un régime sans PLV peut être tenté pendant deux à quatre semaines en cas de constipation rebelle [16]. La confirmation de ces manifestations cliniques en lien avec le lait de vache jour après jour posera-t-elle la question d'un problème de santé publique?

D'autres travaux sont nécessaires pour vérifier l'hypothèse du rôle des IgG spécifiques dans la formation des CIC et de leur implication clinique. En effet, depuis 2001, nous évoquons l'hypothèse d'un dépôt de CIC dans les vaisseaux, entraînant une inflammation chronique, pouvant être responsable de multiples symptômes, selon les prédispositions génétiques des sujets ayant une hypersensibilité alimentaire non IgE-médiée.

Nous concluons que lorsqu'un contexte d'atopie familiale existe, il nous paraît judicieux de conseiller aux mères de privilégier les produits laitiers fermentés pendant la grossesse et pendant la durée de l'allaitement, l'usage des probiotiques et des prébiotiques chez les nourrissons et le recours aux produits laitiers fermentés chez les patients ayant eu des antécédents d'hypersensibilité aux PLV dans leur première année de vie au lieu du lait à l'état naturel. Quant à la réintroduction ultérieure du lait, elle doit être prudente en privilégiant le lait longuement bouilli au lait simplement pasteurisé [11].

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

Références

- [1] Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Coombs RRA, Gell PGH (Eds.), *Clinical aspects of immunology*, Oxford, Blackwell 1968:575-96.
- [2] Johanson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- [3] Aboudiab T. Otite sérumuqueuse entretenue par un reflux gastro-oesophagien ou par une intolérance aux protéines du lait de vache (lettre). *Arch Pediatr* 2001;8:1021-2.
- [4] Aboudiab T, Léké L, Pautard JC, et al. L'hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache influence-t-elle la toux chronique et l'asthme chez l'enfant? (lettre). *Arch Pediatr* 2003; 10:911-2.
- [5] Aboudiab T, Chouraki JP, Léké L, et al. Hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache et constipation fonctionnelle chronique: Y a-t-il un lien? (lettre). *Arch Pediatr* 2004;11:1374-5.
- [6] Aboudiab T, Léké L, Zahredine K, et al. L'hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache serait-elle une des causes de l'hyperactivité de l'enfant? *Pediatr Puer* 2007;3-4:111-3.
- [7] Aboudiab T, Al Hawari S, Agla E, et al. L'hypersensibilité non IgE-médiée aux protéines du lait de vache serait-elle une des causes du bégalement chez l'enfant? *Arch Pediatr* 2013;20:692-3.
- [8] Penin M, Gomez Carrasco JA, et al. A retrospective study of allergic diseases in children with food hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:275-7.
- [9] Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effect of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9764):494-503.
- [10] Hoaurau C, Lagaraine C, Martin L, et al. Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation and survival through a toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:696-702.
- [11] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
- [12] Frieri M, Claus M, Zitt M, et al. Preliminary investigation on humoral and cellular immune responses to selected food protein in patients with Crohn's disease. *Ann Allergy* 1990;64:345-51.
- [13] Van den Bogaerde J, Kamm MA, Knight SC. Immune sensitization to food, yeast and bacteria in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1647-53.
- [14] Lamb MM, Miller M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type I diabetes: The diabetes autoimmunity study in the young. *Pediatr Diabetes* 2014;Jan 20. doi 10.1111/pedi.12115 (Eup ahead of print).
- [15] Koji A, Kenya H. Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Curr Opin Immunol* 2011;23:761-8.
- [16] Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluations and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:265-81.