

# Laits de chèvre, d'ânesse et de chamelle : une alternative en cas d'allergie au lait de vache ?

Stéphane HAZEBROUCK

UMR CEA-INRA SPI, Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire



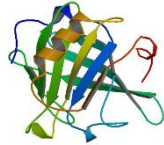
# L'allergie au lait de vache

- La 1<sup>ère</sup> allergie à apparaître chez le nourrisson.
- 2 à 3% de la population pédiatrique, 1,1% chez les enfants scolarisés entre 2 et 14 ans en France (Rancé *et al*, 2005).
- Des manifestations cliniques de gravité variable (digestives, cutanées, respiratoires,...)
- Une acquisition spontanée de la tolérance dans la majorité des cas avant 5 ans.
- Des allergies IgE (plus persistantes) et non-IgE médiées.

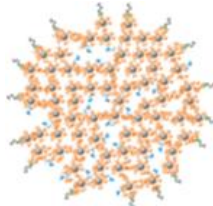
# Les protéines du lait de vache



→ Lactosérum



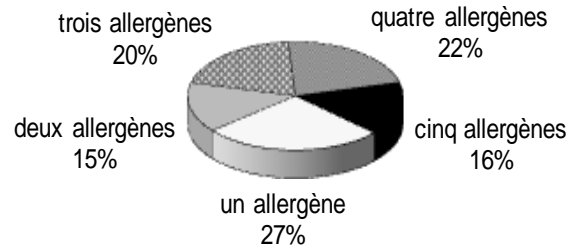
→ Caséines



Protéines	Nom de l'allergène	Concentration (g/L)
<b>Lactosérum</b>		
$\beta$ -Lactoglobuline	Bos d 5	3,0-4,0
$\alpha$ -Lactalbumine	Bos d 4	1,0-1,5
Immunoglobulines	Bos d 7	0,6-1,0
Sérum albumine	Bos d 6	0,1-0,4
Lactoferrine		0,09
<b>Caséines</b>	<b>Bos d 8</b>	
$\alpha$ -S1		10,0-15,0
$\alpha$ -S2		3,0-4,0
$\beta$		9,0-11,0
$\kappa$		3,0-4,0

# Les profils de sensibilisation

- Toutes les protéines de LdV sont des allergènes potentiels et la plupart des patients sont sensibilisés à plusieurs protéines.



- Les allergènes majeurs sont la  $\beta$ -Lactoglobuline, l' $\alpha$ -Lactalbumine et les caséines.
- Chez le nourrisson, sensibilisation plus précoce contre la  $\beta$ -LG puis prédominance de la réponse anti-caséines avant 1 an (Boutin *et al*, 2015).
- Persistance de l'allergie plus fréquente si sensibilisation contre les épitopes linéaires de caséines.

# La prise en charge de l'allergie au LdV

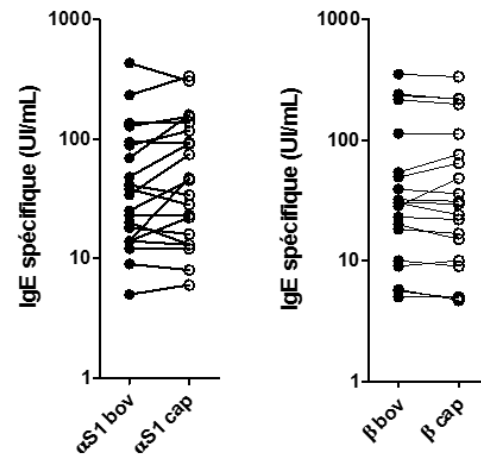
- Mise sous régime d'exclusion
- En 1<sup>ère</sup> intention : substitution par un hydrolysat poussé de protéines de LdV.
- En 2<sup>ème</sup> intention : substitution par des formules à base d'hydrolysats poussés de protéines de riz, de protéines de soja (après 6 mois), voire des formules à bases d'acides aminés.
- **A exclure** : lait de coco et lait d'amande, jus de châtaigne, de noisette, d'avoine... (risques importants de carences et de malnutrition)
- Substitution par des laits d'autres mammifères ? Lait de chèvre, lait d'ânesse et lait de chamelle.

# Le lait de chèvre : réactivité croisée avec le LdV

- Une substitution (encore ?) proposée
- Une forte homologie de séquence avec les protéines du LdV

Identité de séquence avec les PLV (%)		
	brebis	chèvre
<b>Lactosérum</b>		
$\alpha$ -lactalbumine	96,7	94,3
$\beta$ -lactoglobuline	95,7	96,3
<b>Caséines</b>		
$\alpha$ -S1	87,4	86,9
$\alpha$ -S2	88,0	87,5
$\beta$	91,4	90,9
$\kappa$	82,5	82,4

Réactivité croisée avec les IgE de patients allergiques au LdV



Hazebrouck et al., 2014

# Le lait de chèvre : réactivité croisée avec le LdV

- 24/26 patients allergiques au LdV réagissent à l'ingestion de lait de chèvre (Bellioni-Businco et al, 1999)  
→ Dans 90 à 95% des cas, l'allergie aux protéines de LdV est associée à une allergie au lait de chèvre ou de brebis  
NB : réaction à des doses de LdC en moyenne 5 fois plus élevées que pour le LdV (38 mL vs 8 mL)
- Certains patients tolèrent tout de même le lait de chèvre :
  - Absence de réactivité croisée malgré les homologues de séquence entre protéines bovines et caprines  
→ pas étudiée contrairement à l'allergie au lait de chèvre en absence d'allergie au lait de vache

# L'allergie au lait de chèvre

- Peu fréquente mais manifestations souvent plus sévères.
- Liée à une réponse IgE spécifique des caséines caprines  $\alpha$ -S1,  $\alpha$ -S2 et  $\beta$  (Ah-Leung *et al*, 2006)

## 91% d'identité de séquence entre les caséines $\beta$ caprine et bovine

1                    10                    20                    30                    40                    50                    60                    70                    80                    90                    100

RELEELNVPGGEIVESLSSEESITRINKKIEKFQSEEQQQTEDELQDKIHFFAQTQSLVYPPFGPIPNLQNIPLTQTFFVVVPPFLQPEVMGVSKVKEAMAPKHKE  $\beta$ bov

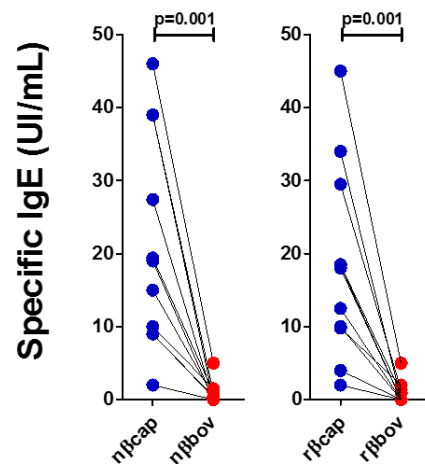
---Q---V---T---H---A---T---L---I---P---T---V---  $\beta$ cap

110                    120                    130                    140                    150                    160                    170                    180                    190                    200                    209

MPFPKYVVEPFTESSQLTLTDVENLHLPLPLLSQSMHQPPLPPTVMFPPQSVLSLSQSKVLPVPQKAVPYPQRDMPIQAFLLYQEPVLGPVVRGPFPIIV  $\beta$ bov

---K---V---P---S---P---\*---L---  $\beta$ cap

## Réactivité croisée avec les IgE de patients allergiques au LdC



Hazebrouck *et al*, 2014)



# Identification des épitopes de la caséine $\beta$ caprine

r $\beta$ cap 1 207

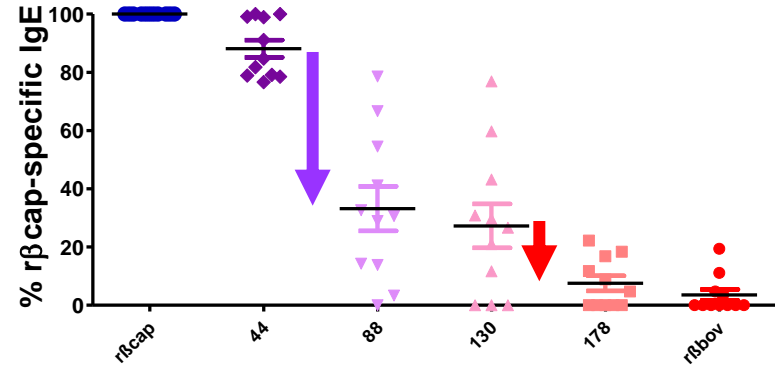


r $\beta$ bov



44 50 60 70 80 88  
ELQDKIHFFAQTQSLVYPPFGPIPNLSLPQNIPPLTQTPVVVPPF  $\beta$ bov  
-----A-----T-----L-----  $\beta$ cap

130 140 150 160 170  
VENLHLPLPLLQSWMHQPHQPLPPTVMFPPQSVLSLSQSKVLPVPQKAV  $\beta$ bov  
--K-----V-----P-----S-----P-----  $\beta$ cap



→ Production d'anticorps monoclonaux spécifiques des caséines caprines reconnaissant les mêmes épitopes

# Le lait de chèvre

- 24/26 patients allergiques aux PLV réagissent à l'ingestion de lait de chèvre (Bellioni-Businco et al, JACI, 1999)

→ L'allergie au PLV est donc souvent associée à une allergie au lait de chèvre ou de brebis,

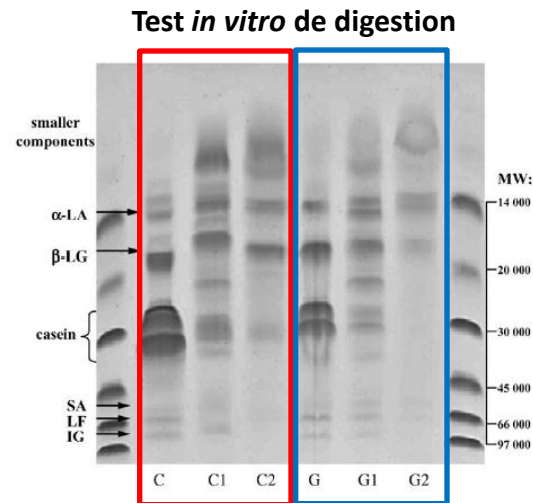
Même si réaction à des doses en moyenne 5 fois plus élevées (38 mL vs 8 mL)

- Certains patients tolèrent tout de même le lait de chèvre:

- Absence de réactivité croisée malgré les homologues de séquence

- Faible teneur en caséine  $\alpha$ -S1

(impact sur la structure des micelles, sur la digestibilité des protéines,...)



Almaas *et al*, 2005

# Substitution du LdV par le lait de chèvre

- Etude chez 28 enfants allergiques au LdV et souffrant de dermatite atopique (Vita *et al*, 2007) : pas d'améliorations des symptômes cliniques sous lait de chèvre au contraire des enfants sous lait d'ânesse.

NB : Au début de l'étude, 8 enfants ont un test cutané positif au LdC et à la fin, la plupart des enfants ont eu un test de provocation oral positif au lait de chèvre.

- Protocole d'immunothérapie au lait de vache chez 58 enfants (Rodriguez Del Rio *et al*, 2012) : 26% restent allergiques au lait de chèvre et/ou brebis.

→ Pas de lait de chèvre ou de brebis à des enfants allergiques au lait de vache et inclure les laits de chèvre/brebis dans les protocoles de désensibilisation au LdV

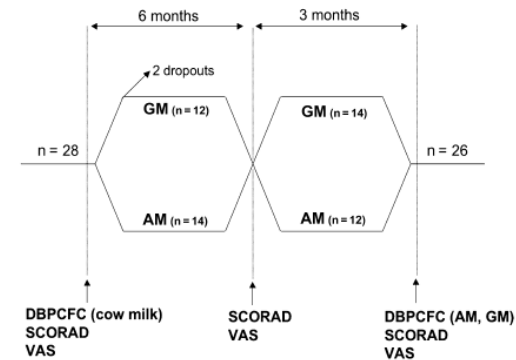


Fig. 1. Study design. DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge; AM, ass's milk; GM, goat's milk.

# Un formule infantile à base de lait de chèvre

## SCIENTIFIC OPINION

### Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae<sup>1</sup>

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)<sup>2, 3</sup>

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy



Infant goat milk formula, growth and nutrition

1647

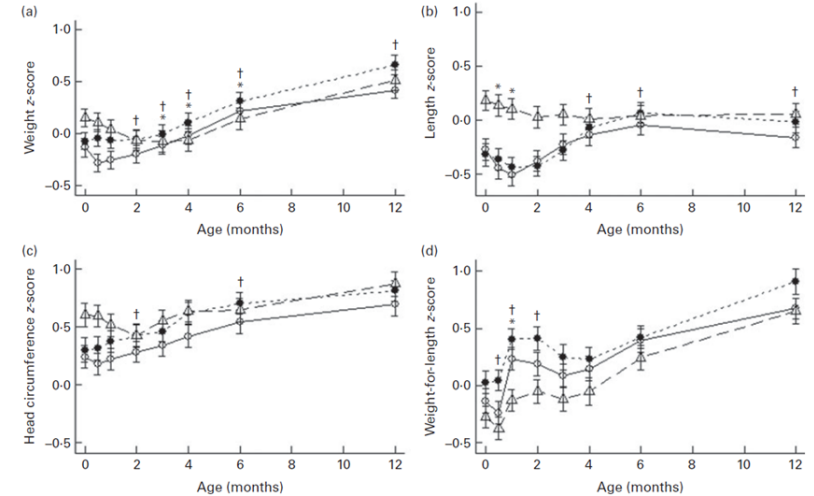


Fig. 2. Weight (a), length (b), head circumference (c) and weight-for-length (d) z-scores of infants fed goat milk formula (○), cow milk formula (●) or breast milk (Δ). Z-score data were based on WHO reference data. Values are means of imputed data, with standard deviations represented by vertical bars. \* Mean value of the goat formula-fed group was significantly different from that of the breast milk-fed group ( $P < 0.05$ ). † Mean value of the cow formula-fed group was significantly different from that of the breast milk-fed group ( $P < 0.05$ ).

Zhou *et al*, 2014

# Le lait de jument et d'ânesse

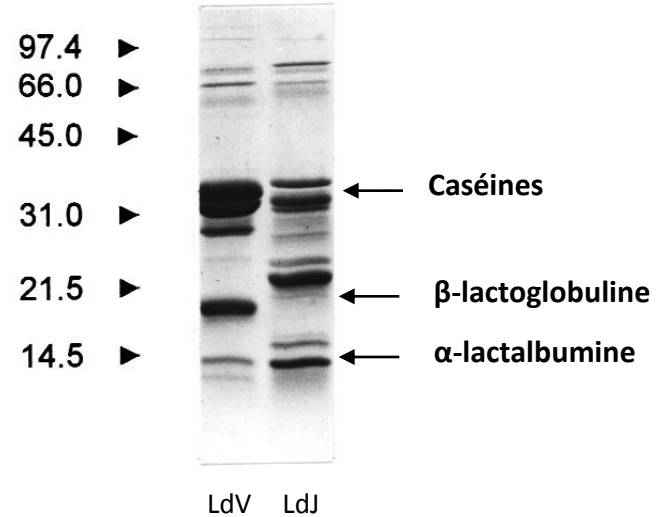
- Consommé en Asie centrale et en Mongolie sous forme de boisson fermentée (koumis)
- Des propriétés thérapeutiques et cosmétiques évoquées dès l'Antiquité et par Buffon au 18<sup>ème</sup> siècle
- Des utilisations rapportées au 20<sup>ème</sup> en tant que substitut du lait maternel (Mansueto et al., 2013, Acta Medica Mediterranea)
- Actuellement, plus souvent utilisé pour la fabrication de savons et de cosmétiques



# Le lait de jument ou d'ânesse

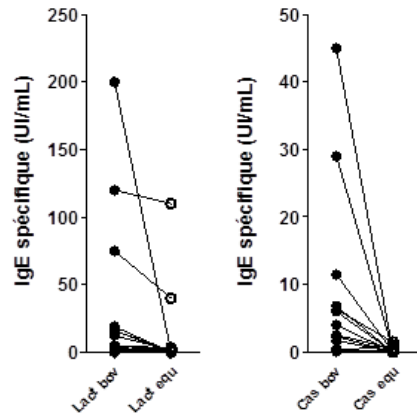
- Des homologies de séquence plus faibles avec les protéines de lait de vache

Identité de séquence avec les PLV (%)		
	anesse	jument
<b>Lactosérum</b>		
$\alpha$ -lactalbumine	71,5	72,4
$\beta$ -lactoglobuline	56,2	57,4
<b>Caséines</b>		
$\alpha$ -S1	39,0	38,2
$\alpha$ -S2	56,1	53,1
$\beta$	53,1	53,1
$\kappa$	51,8	51,4



# Le lait de jument : réactivité croisée avec le LdV

## Réactivité croisée avec les IgE de patients allergiques au LdV



H. Bernard (données non publiées)

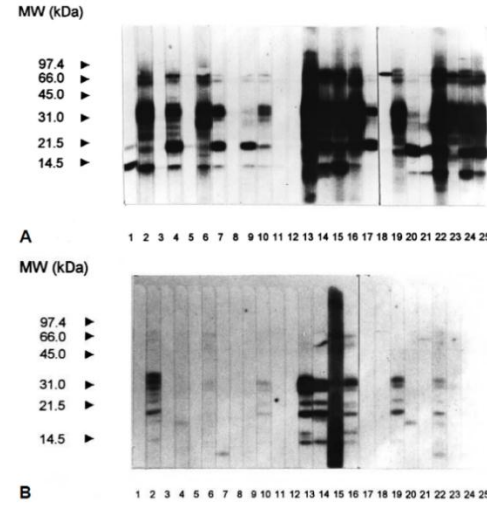


FIG 2. CM (A) and MM (B) immunoblotting developed with individual sera from allergic children (lanes 1 to 25).

- Businco *et al*, 2000 : sur 25 enfants allergiques au LdV, 2 tests cutanés positifs et un challenge oral positif au lait de jument

# Le lait d'ânesse

- En Italie, utilisation du lait d'ânesse pour les enfants souffrant d'allergie au LdV



Recherche >

Onalat®  
Calmesse

Adultes & Seniors  
Alimentation  
Boissons  
Bébés & Enfants  
Soins de la peau  
Soins du corps et du visage

**Latte d'Asina intero**  
Lait d'ânesse entier  
Wheate Donkey's Milk  
Eselsvollmilch

Double-cliquez sur l'image ci-dessus pour la voir en entier

Disponibilité : En stock  
3,20 €

Quantité :   

**Description rapide**

- Le premier lait d'ânesse entier confectionné en Tetra Pak
- un produit 100% naturel et pure
- du lait d'ânesse entier à 100% prêt à la consommation
- un goût délicieux
- un lait infantile très similaire au lait maternel humain
- un lait entier déclaré hypo-allergénique
- idéal comme aliment de complément
- rare pour son apport en fonctions biologiques
- en cas de besoin, sous recommandation médicale, idéal comme substitut au lait maternel
- date de péremption UHT
- facile à transporter et conserver



- Production assurée par un élevage principal de 800 ânesses : la moitié de la production de lait était à destination des unités pédiatriques des hôpitaux de la région en 2011.



# Le lait d'ânesse en substitution

- Caroccio *et al*, 2000 : substitution avec du lait d'ânesse complétement en **triglycérides à chaine moyenne** car carence en lipide (1 cas de malnutrition, d'Auria *et al*, 2011), pour des enfants ne supportant pas les hydrolysats poussés de lait et les formules infantiles à base de soja.

Lait d'ânesse toléré par des 18 des 21 enfants traités  
→ 3 enfants s'y sont sensibilisés au cours de l'étude

**Table 2.** Comparison of reported incidence of common adverse reactions to foods in ass' milk treated and casein hydrolysate (CH)-milk treated patients (total number of patients reacting to each food compared with total number exposed to food)

	Ass' milk	CH milk
CM alone	0/21	50/70
Eggs	8/21	4/65
Soy milk	16/16	10/32
Oranges	12/21	3/60
Wheat	6/21	6/70
Fish	13/18	4/60
Tomatoes	14/21	5/70
Casein hydrolysate	21/21	0/70
Peanuts	4/7	1/15
Beef	8/15	4/70
Chicken	10/22	2/70
Bananas	12/20	3/60
Cocoa	3/8	5/38
Goat's milk	5/6	6/15
Sheep's cheese	4/7	2/9
Ass' milk	3/21	0/0

**Acquisition de la tolérance au LdV**      **52%**      **78%**

- Monti *et al*, 2007 : aussi efficace pour les allergies au LdV non-IgE médiées (toléré par 80% des enfants)

# Le potentiel sensibilisant du lait d'équidés

- Plusieurs cas de sensibilisation au lait de jument, par voie orale et/ou cutanée, chez des adultes (utilisation de crèmes « alternatives » pour le traitement d'eczéma et de psoriasis (Gall et al, JACI, 1996))
- Pas d'allergie associée au LdV mais sensibilisation possible contre les protéines bovines et caprines.
- Sensibilisation contre les caséines et les protéines du lactosérum (le chauffage peut diminuer le potentiel allergénique de certaines protéines (Gall *et al*, JACI, 1996) ou l'augmenter (Doyen *et al*, 2013))

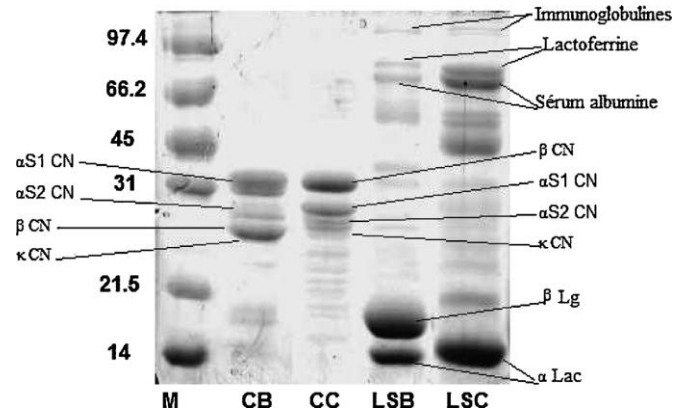
# Le lait de dromadaire ou de chamelle

- Consommé par les peuples nomades des zones pastorales sahariennes, cru ou fermenté
- Beaucoup de propriétés diététiques et thérapeutiques avancées : propriétés anti-virales, anti-tumorales et anti-diabétiques



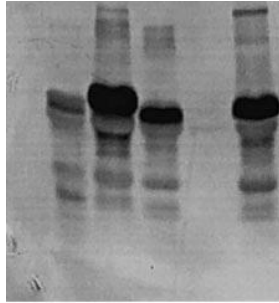
# Le lait de dromadaire ou de chamelle

Identité de séquence avec les PLV (%)	
	chamelle
<b>Lactosérum</b>	
$\alpha$ -lactalbumine	69,1
$\beta$ -lactoglobuline	nd
<b>Caséines</b>	
$\alpha$ -S1	40,5
$\alpha$ -S2	50,0
$\beta$	63,8
$\kappa$	53,5

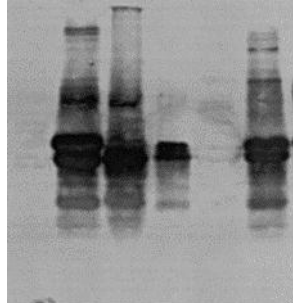


Boughellout et al, 2016

# Lait de chamelle : réactivité croisée avec le LdV

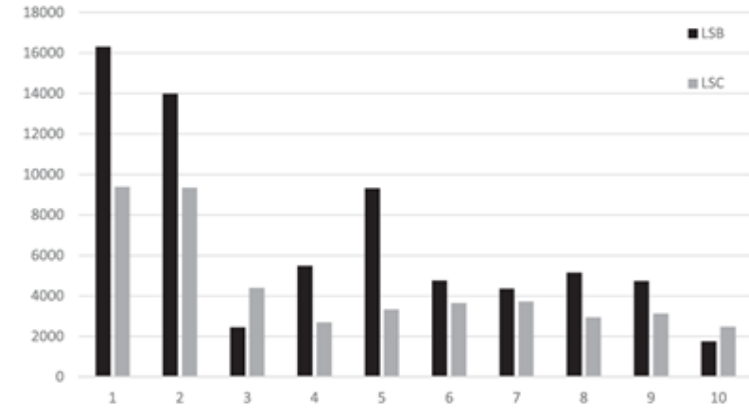


HM GM CM EM CmM BM



HM CM GM EM CmM BM

Restani *et al*, 1999



Sérum	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
% I. résiduelle	58	67	179	49	36	77	85	57	66	141

Immunoréactivité des protéines sériques camelines (LSB : lactosérum bovin ; LSC : lactosérum camelin).

Boughellout et al, 2016

# Lait de chamelle en substitution

- Ehlayel *et al*, 2011 : sur 38 enfants allergiques au LdV, 31 ont un test cutané négatif contre le lait stérilisé de chamelle et ont pu boire 50 mL de lait de chamelle sans faire de réaction. 7 enfants de plus de 1 an ont pu ensuite consommé du lait de chamelle pendant plus de 1 an. Pas de test de provocation par voie orale pour les enfants sensibilisés.

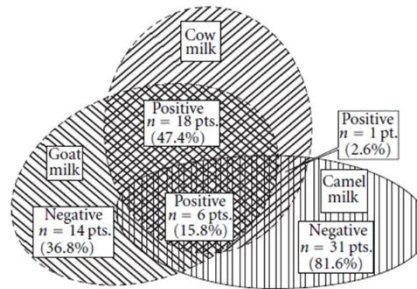


FIGURE 1: Venn diagram of SPT and cross-reactivity status among camel milk, goat milk, and cow milk in 38 children studied.

- Shabo *et al*, 2005 : Sur 8 enfants allergiques au LdV, la consommation de lait de chamelle induit une amélioration des symptômes dès le 4<sup>ème</sup> jour (selon les parents?).
- 1 cas d'anaphylaxie au lait de chamelle rapporté aux Emirats Arabes Unis, sans allergie au lait de vache (mais allergique à arachide, noix et sésame).

# Conclusions

- Le lait maternel est le seul lait adapté aux besoins nutritionnels de l'enfant.
- La consommation de lait de chèvre ou de brebis est à proscrire en cas d'allergie au lait de vache
- La substitution du LdV par du lait d'ânesse semble donner des résultats encourageants en Italie mais le lait doit être supplémenté et les formules infantiles restent à développer et à valider.
  
- Aucun argument quant à l'hypoallergénicité supposé d'un lait par rapport à un autre (le lait de vache est « hypoallergénique » pour les patients spécifiquement allergiques au lait de chèvre, de jument ou de chamelle).
- L'utilisation de formules infantiles à base de laits alternatifs pourrait-elle réduire le risque d'allergie ou induire des allergies « moins pénalisantes » que l'allergie au lait de vache (gestion du risque plus facile)?
- Avantage de la consommation d'un lait entier par rapport à un mélange d'acides aminés pour la maturation du système immunitaire de l'enfant et la prévention du développement d'autres allergies alimentaires.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !