



**HAL**  
open science

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

Stéphane Hazebrouck

► **To cite this version:**

Stéphane Hazebrouck. Laits de chèvre, d'ânesse et de chamelle: une alternative en cas d'allergie au lait de vache?. Innovations Agronomiques, 2016, 52, pp.73-84. 10.15454/1.5135845169670981E12 . hal-01652912

**HAL Id: hal-01652912**

**<https://hal.science/hal-01652912v1>**

Submitted on 30 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

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

**Hazebrouck S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UMR CEA-INRA Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse, Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire, IBItecS/SPI - Bat 136, CEA de Saclay, F-91191 Gif-sur-Yvette Cedex

**Correspondance** : stephane.hazebrouck@cea.fr

### **Résumé**

L'allergie aux protéines de lait de vache est la première allergie alimentaire à apparaître chez le nourrisson. Les laits de substitution à base d'hydrolysats poussés de protéines sont alors généralement utilisés mais ils sont parfois mal tolérés en raison de la persistance de symptômes cliniques ou de leur mauvais goût. L'utilisation de laits alternatifs de mammifères a pu être alors envisagée. En raison de la forte réactivité croisée entre les laits de ruminants chez les enfants allergiques au lait de vache, les laits de chèvre et de brebis sont contre-indiqués pour ces patients. Par contre, les laits d'équidés et de camélidés, dont les protéines présentent de plus faibles homologues de séquence avec les protéines homologues bovines, sont souvent bien tolérés. Des réactions croisées avec le lait de vache sont toutefois toujours possibles et comme avec les laits de ruminants, les laits d'équidés ou de camélidés peuvent induire une sensibilisation et des manifestations d'anaphylaxie spécifiques. D'autres études cliniques sont nécessaires pour adapter et modifier ces laits aux besoins nutritionnels du nourrisson.

**Mots clés** : Allergie au lait de vache, Lait de substitution, Réactivité croisée, Vache, Chèvre, Anesse, Chamelle

### **Abstract: Goat's, ass's and camel's milks: suitable alternatives to cow's milk in case of allergy?**

Cow's milk allergy is the most common food allergy in early childhood. Extensively hydrolyzed formulas are commonly used as cow's milk substitutes but they are not tolerated by all cow's milk-allergic infants because of residual allergenic peptides or poor palatability. Other sources of mammalian milks have been then investigated. Because of a high cross-sensitization between ruminant milk proteins in children with cow's milk allergy, goat's and sheep's milks should be eliminated from the diet of these patients. In contrast, equidae or camelidae milk, whose proteins display relatively low levels of sequence identity with bovine homologues, are generally well tolerated. However, cross-reactivity of equidae or camelidae milk with cow's milk are still possible and specific allergy toward mare's and camel's milk protein have been also reported. Further clinical studies are needed to adapt and modify these alternative milks to meet the nutritional requirements of infants.

**Keywords**: Cow's milk allergy, Alternative milk substitute, Cross-reactivity, Cow, Goat, Ass, Camel

### **Introduction**

L'allergie aux protéines de lait de vache est l'une des allergies les plus fréquemment observées chez les jeunes enfants de moins de 3 ans (Osborne et al., 2011 ; Schoemaker et al., 2015). Elle peut ainsi toucher 2 à 3% de la population pédiatrique, avec des symptômes de gravité variable, pouvant aller jusqu'à la mise en danger de la vie du patient. En France, la prévalence cumulée de l'allergie au lait de vache a été évaluée à 1,1% chez les enfants scolarisés entre 2 et 14 ans (Rance et al., 2005). Bien que

cette allergie disparaisse spontanément à l'âge de 3 ans chez la majorité des patients, il semble que l'acquisition de cette tolérance s'acquiert de plus en plus tardivement avec une minorité de patients restant allergiques à l'âge adulte (Skripak et al., 2007). Dans la plupart des cas, l'allergie alimentaire se manifeste sous la forme d'une réaction d'hypersensibilité immédiate induite après la reconnaissance d'antigènes alimentaires par des immunoglobulines spécifiques de type E (IgE). D'autres formes d'allergie peuvent également faire intervenir des mécanismes non médiés par les IgE. Leur fréquence est en augmentation mais les réponses immunes impliquées sont encore mal définies (Schoemaker et al., 2015).

L'éviction totale des protéines de lait de vache du régime alimentaire est encore aujourd'hui le seul traitement sans risque pouvant être proposé aux patients. Dans ce cas, les formulations infantiles contenant des protéines de lait de vache sont remplacées par des laits qui sont conçus à partir d'hydrolysats plus ou moins poussés de protéines bovines du lactosérum ou de la fraction caséine, afin de limiter au maximum l'allergénicité résiduelle du produit. Dans les cas les plus sévères d'allergie, il est même proposé des solutions d'acides aminés afin d'éliminer complètement le risque de présence de petits fragments protéiques qui, encore reconnus par les IgE, pourraient induire une réaction d'allergie. Malheureusement, ces formulations infantiles ne sont pas toujours bien supportées par les enfants du fait de leur palatabilité peu satisfaisante et d'un goût amer désagréable pour les préparations à base d'acides aminés. D'autres sources de protéines végétales (soja, riz, ...) sont également disponibles mais dans le cas du soja, ces formules infantiles ne sont pas conseillées en première intention en raison d'une fréquence d'allergie (10 à 14%) à ces protéines assez élevées chez les enfants allergiques au lait de vache (Bhatia et Greer 2008). Ces préparations ne doivent pas être confondues avec les jus végétaux non-modifiés et non-maternisés (jus de soja, d'amande, de noisette ou de riz) qui ne sont absolument pas adaptés aux besoins nutritionnels de l'enfant.

La possibilité d'utiliser le lait d'autres espèces mammifères chez des enfants allergiques au lait de vache a également été explorée. Les laits de chèvre, d'ânesse ou de chamelle ont ainsi pu être proposés aux patients en raison d'un caractère hypoallergénique plus ou moins avéré. Certaines études présentent ainsi des résultats assez prometteurs et certains laits pourraient offrir une alternative au lait de vache pour les enfants supportant mal les formules infantiles hydrolysées.

## 1. L'allergie aux protéines de lait de vache

La possibilité de substituer au lait de vache des laits d'autres mammifères repose sur leurs propriétés physico-chimiques qui doivent les démarquer suffisamment du lait bovin. La composition du lait change significativement en fonction de l'alimentation, de la période de lactation et du polymorphisme génétique des espèces et des races considérées. De fortes variations sont donc observées au sein des différentes études portant sur la composition des laits de mammifères (Tableaux 1 et 2).

**Tableau 1** : Composition brute (g/L) des laits de différents mammifères (Guo et al., 2007 ; Konuspayeva et al., 2009 ; Park et al., 2007 ; Potocnik et al., 2011)

	vache	brebis	chèvre	ânesse	jument	chamelle	femme
<b>Lactose</b>	44-49	41-59	42-50	58-74	58-70	33-58	63-70
<b>Lipides</b>	35-39	50-90	35-45	3-18	5-20	26-56	35-40
<b>Protéines</b>	31-38	45-70	25-39	15-18	15-28	25-45	9-17

La teneur en protéines du lait de vache varie entre 31 et 38 g/L. On y distingue deux fractions protéiques qui sont mises en évidence après acidification ou traitement à la présure du lait. L'acidification entraîne la coagulation des caséines (lait caillé), qui représente la fraction protéique

majoritaire avec environ 80% des protéines de lait de vache. La fraction soluble (le lactosérum ou petit lait) contient les 20% restant de protéines de lait de vache.

**Tableau 2** : Concentration moyenne (g/L) de protéines dans différents laits de mammifères (Kappeler et al., 2003 ; Malacarne et al., 2002 ; Miranda et al., 2004 ; Wal, 1998)

	vache	brebis	chèvre	anesse	jument	chamelle	femme
<b>Lactosérum</b>							
<b>α-lactalbumine</b>	1,0-1,5	1,7	1,2	1,8 - 3,0	3,3	3,5	1,6
<b>β-lactoglobuline</b>	3,0-4,0	5,6 - 7,2	2,1	3,2 - 3,7	3,0	nd	nd
<b>Caséines</b>							
<b>α-S1</b>	10,0 à 15,0	3,0 - 6,0	0 - 7,0	0,2 - 2,0	2,5	5,0	0,3 - 0,8
<b>α-S2</b>	3,0-4,0	9,0 - 12,0	4,2	0,2	0,2	2,2	nd
<b>β</b>	9,0-11,0	19,0 - 28,0	11,0 - 18,0	3,9	11,0	15,0	1,8 - 4,0
<b>κ</b>	3,0- 4,0	4,0-5,0	4,0- 4,6	nd	4,6	0,8	0,6 - 1,0

nd : non détectée

### 1.1 Les protéines du lactosérum

Le lactosérum contient essentiellement des protéines globulaires fortement structurées. La β-lactoglobuline (β-LG) est la protéine la plus abondante du lactosérum et elle n'a pas d'homologue dans le lait humain (Tableau 2). Elle est présente sous la forme d'un dimère de 36 kDa et sa forme compacte la rend relativement résistante à l'action des enzymes digestives, si bien qu'une certaine fraction de cette protéine peut être absorbée de manière intacte par la muqueuse digestive de l'hôte. A l'inverse, la β-LG est sensible à la dénaturation par le chauffage. L'α-lactalbumine (α-LA) est une protéine globulaire monomérique plus petite de 14 kDa qui à l'inverse de la β-LG, présente une homologie de séquence assez forte avec la protéine homologue humaine. Le lactosérum contient également d'autres protéines en plus faibles quantités telles que des immunoglobulines, la sérum albumine bovine ou la lactoferrine. Ces trois dernières protéines proviennent de la circulation sanguine alors que la β-LG et l'α-LA sont directement synthétisées dans la glande mammaire.

### 1.2 Les caséines

Contrairement aux protéines solubles du lactosérum, les caséines forment des agrégats (micelles) qui sont en suspension dans le lait. Les micelles sont constituées par quatre protéines différentes : les caséines α-S1, α-S2, β et κ (Tableau 2). Les caséines présentent peu d'homologie de séquence à l'exception des sites majeurs de phosphorylation présents sur les caséines α-S1, α-S2 et β. La composition protéique et les propriétés fonctionnelles de ces micelles varient en fonction de l'espèce, voire de la race considérée car le polymorphisme génétique au sein d'une même espèce peut être assez important. On peut ainsi observer pour la caséine αS1 de chèvre de nombreuses variations de séquence avec des substitutions d'acides aminés ou la délétion de domaines protéiques entiers (Martin et al., 2002). Contrairement à la β-LG, les caséines sont assez peu structurées, ce qui les rend très sensibles à la digestion protéolytique. Par contre, l'absence de contrainte conformationnelle les rend peu sensibles aux traitements thermiques.

### 1.3 Les allergènes du lait de vache

La plupart des protéines contenues dans le lait de vache sont des allergènes potentiels et la plupart des patients allergiques au lait de vache sont sensibilisés à plusieurs protéines du lait de vache (Wal, 1998). Aucune d'entre elles ne peut donc être considérée comme responsable à elle-seule de l'allergénicité du lait. Parallèlement à leur abondance dans le lait, les allergènes majeurs (reconnus par plus de 50% des patients allergiques) sont la β-LG, l'α-LA et les caséines. La sérum albumine bovine et la lactoferrine

sont considérées comme des allergènes mineurs mais dans certains cas, le patient allergique au lait de vache peut être uniquement sensibilisé à l'une de ces protéines.

Certaines études font état de différences dans les profils de sensibilisation des patients allergiques au lait de vache. Ainsi, la  $\beta$ -LG et les caséines (en particulier la caséine  $\alpha$ -S1) sont considérées comme les allergènes majeurs du lait de vache chez l'enfant alors que chez l'adulte, la réponse IgE contre les caséines est prépondérante et explique la persistance de l'allergie au lait de vache (Ruiter et al., 2007). Une étude récente sur la sensibilisation des nourrissons montre que la réponse IgE contre la  $\beta$ -LG précède souvent celle contre les caséines. Toutefois la réponse IgE contre les caséines devient prédominante avant l'âge de 1 an. Des profils dominés par la réponse IgE contre l' $\alpha$ -LA n'apparaissent qu'après l'âge de 1 an (Boutin et al., 2015). Il a également été montré que la résolution spontanée de l'allergie au lait de vache est moins souvent observée chez les enfants dont les réponses IgE sont principalement dirigées contre les caséines (Vila et al., 2001 ; Jarvinen et al., 2002). Ceci est confirmé par l'impossibilité pour ces patients de consommer des produits laitiers ayant subi un traitement thermique poussé, qui supprime les déterminants antigéniques liés à la configuration spatiale (ou épitopes conformationnels) reconnus par les IgE et présents dans les protéines globulaires (ex :  $\beta$ -LG) mais qui ne détruit pas les épitopes linéaires, liés à la séquence d'acides aminés, présents dans les caséines dont les structures désordonnées ne sont pas sensibles à la dénaturation thermique (Caubet et al., 2013 ; Nowak-Wegrzyn et al., 2008).

## 2. Le lait de chèvre ou de brebis

Il a été longtemps proposé (et cela perdure encore dans certains pays) aux patients allergiques au lait de vache de consommer des produits contenant du lait de chèvre ou de brebis. Toutefois en raison de fortes homologies de séquences entre les protéines de lait bovines, caprines et ovines, il est maintenant déconseillé de réaliser ce type de substitution.

**Tableau 3 :** Identité de séquence (%) entre les protéines de lait de vache et de différents mammifères

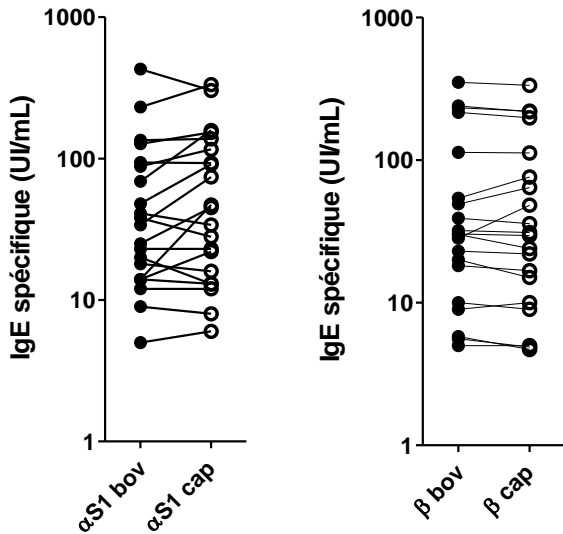
	vache	brebis	chèvre	anesse	jument	chamelle	femme
<b>Lactosérum</b>							
$\alpha$ -lactalbumine	100,0	96,7	94,3	71,5	72,4	69,1	75,6
$\beta$ -lactoglobuline	100,0	95,7	96,3	56,2	57,4	nd	nd
<b>Caséines</b>							
$\alpha$ -S1	100,0	87,4	86,9	39,0	38,2	40,5	26,6
$\alpha$ -S2	100,0	88,0	87,5	56,1	53,1	50,0	nd
$\beta$	100,0	91,4	90,9	53,1	53,1	63,8	49,3
$\kappa$	100,0	82,5	82,4	51,8	51,4	53,5	49,4

nd : non détectée

### 2.1 La réactivité croisée entre les protéines de lait de vache, de chèvre et de brebis

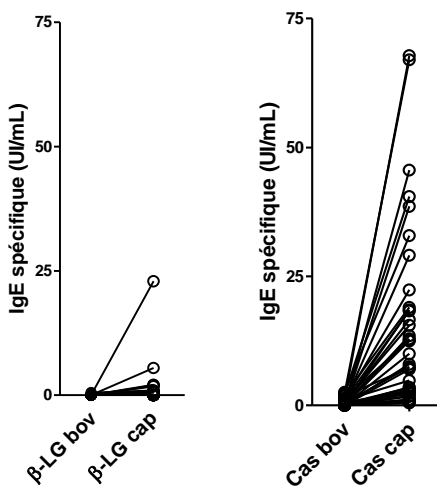
Les principaux allergènes du lait de vache présentent de très fortes homologies de séquences avec les protéines homologues caprines et ovines, avec un pourcentage d'identité de séquence qui varie entre 82% et 96% (Tableau 3). Une forte réactivité croisée au niveau des réponses IgE de patients allergiques est ainsi observée entre ces différentes protéines. L'étude de Bellioni-Businco et al. (1999) a ainsi montré que 92% d'enfants allergiques au lait de vache (n=26) présentent un test de provocation orale en double aveugle positif au lait de chèvre. Bernard et al. (1998) ont également observé que 93% et 98% de patients sensibilisés aux caséines de lait de vache (n=58) l'étaient aussi aux caséines de lait de chèvre et de brebis. Plus spécifiquement, à l'occasion de travaux portant sur des patients allergiques

au lait de chèvre et tolérant le lait de vache (Hazebrouck et al., 2014), nous avons observé que l'immunoréactivité IgE des caséines  $\alpha$ -S1 et  $\beta$  caprines n'était pas significativement différente de celle des protéines bovines au sein d'une sélection de sérums témoins de patients allergiques au lait de vache (Figure 1).



**Figure 1 :** Comparaison de l'immunoréactivité IgE des caséines  $\alpha$ S1 et  $\beta$  bovines et caprines chez 21 patients allergiques au lait de vache (Hazebrouck et al., 2014 et données non publiées).

Il est à noter que l'allergie au lait de chèvre en l'absence d'allergie au lait de vache est due à des réponses IgE spécifiquement dirigées contre la fraction caséine, en particulier contre les 3 caséines sensibles à la présence de calcium :  $\alpha$ -S1,  $\alpha$ -S2 et  $\beta$  (Ah-Leung et al., 2006 ; Bernard et al., 2012) (Figure 2).



**Figure 2 :** Comparaison de l'immunoréactivité IgE de la  $\beta$ -LG et des caséines bovines et caprines dans un groupe de 41 patients allergiques au lait de chèvre et tolérant le lait de vache.

Cette allergie particulière concerne des patients en moyenne plus âgés que ceux qui sont allergiques au lait de vache et qui présentent dans la majorité des cas un syndrome d'allergie multiple (à au moins 3 aliments). Les symptômes cliniques sont souvent associés à des manifestations plus sévères que dans les autres allergies alimentaires (Bidat, 2010). La caractérisation de la spécificité de reconnaissance des IgE de patients allergiques au lait de chèvre a ensuite révélé que la substitution, par mutagenèse dirigée, de 3 acides aminés dans la partie N-terminale de la caséine  $\beta$  caprine et de deux acides aminés dans sa partie C-terminale était suffisante pour entraîner la perte de reconnaissance par les IgE de patients (Hazebrouck et al., 2014). Ces résultats démontrent ainsi que l'absence de réactivité entre deux protéines homologues peut reposer sur un nombre particulièrement faible d'acides aminés différents.

Dans ces conditions, il peut paraître particulièrement surprenant que la pratique de substituer le lait de chèvre au lait de vache ait pu perdurer. La tolérance du lait de chèvre ou de brebis chez certaines personnes allergiques au lait de vache peut avoir plusieurs explications. Malgré les fortes homologues de séquence entre les protéines bovines et caprines, il est possible que certains patients aient développé une réponse IgE spécifique des protéines bovines tout comme cela a pu être observé chez les patients allergiques au lait de chèvre et tolérant le lait de vache. La faible teneur du lait de chèvre en caséine  $\alpha$ -S1 a également été mise en avant. Outre l'effet direct sur le potentiel allergénique global du lait de chèvre (Ballabio et al., 2011), une faible concentration en caséine  $\alpha$ -S1 modifie aussi la structure de la micelle et la capacité du lait de chèvre à former, au niveau de l'estomac, un coagulum plus mou et plus digestible que celui obtenu avec le lait de vache. Une meilleure digestibilité du lait de chèvre par rapport au lait de vache, peut ensuite avoir comme conséquence de limiter la quantité d'allergènes capable d'atteindre la muqueuse digestive de l'hôte sous forme intacte. La  $\beta$ -LG caprine est ainsi plus rapidement hydrolysée que la protéine homologue bovine (Almaas et al., 2006). Dans l'étude de Bellioni-Businco et al. (1999), on peut enfin noter que la dose nécessaire de lait de chèvre pour induire une réaction chez des patients allergiques au lait de vache est significativement plus élevée que pour le lait de vache.

Toutefois, les patients allergiques étant le plus souvent sensibilisés à plusieurs protéines de lait, la faible teneur d'une seule protéine, même particulièrement allergénique comme la caséine  $\alpha$ -S1, ne peut suffire à conférer au lait de chèvre un caractère hypoallergénique. Dans une étude interventionnelle portant sur des enfants souffrant de dermatite atopique et d'allergie au lait de vache, Vita et al ont montré que les enfants qui consommaient du lait de chèvre ne voyaient aucune amélioration de leurs symptômes cliniques (Vita et al., 2007). A l'inverse, les enfants qui consommaient du lait d'ânesse voyaient une amélioration significative de leur dermatite atopique.

Par ailleurs, il a été montré que parmi des enfants qui avaient suivi avec succès une immunothérapie au lait de vache ( $n=58$ ), 26% d'entre eux restaient allergiques au lait de chèvre et/ou de brebis avec près de la moitié ayant subi une réaction anaphylactique lors d'un test de provocation par voie orale (Rodriguez Del Rio et al., 2012). Ces résultats suggèrent donc que ces enfants ont développé au cours de leur sensibilisation puis de leur désensibilisation au lait de vache des réponses IgE spécifiques des protéines caprines ou ovines. Nous pouvons aussi observer chez certains patients initialement identifiés comme allergiques au lait de vache, des réponses IgE plus fortes encore contre les caséines d'origine caprine (Figure 1). La présence de ces IgE très spécifiques des caséines caprines chez des patients allergiques au lait de vache confirme, si cela est encore nécessaire, le danger de leur proposer des produits contenant du lait de chèvre.

## *2.2 Des formules infantiles à base de lait de chèvre*

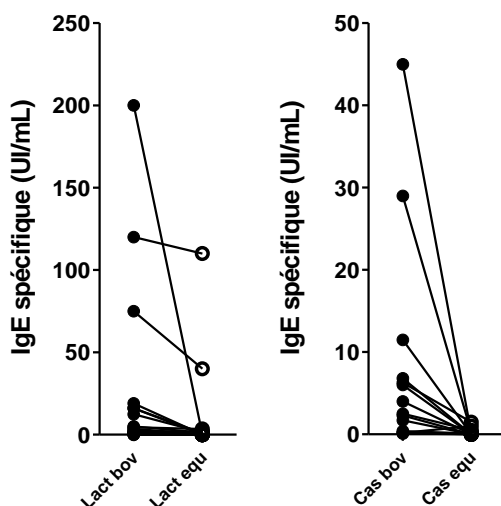
Des formules infantiles développées avec du lait de chèvre entier ont récemment reçu l'autorisation par l'EFSA d'être commercialisées en Europe (EFSA NDA Panel, 2012). Pour l'alimentation des enfants sains, ces laits semblent être une alternative possible. La formule infantile contenant du lait de chèvre n'est ni mieux ni moins bien digérée qu'une préparation à base de lait de vache. L'avis scientifique de l'EFSA ne se prononce cependant pas quant à l'incidence possible de la consommation d'une formule infantile à base de lait de chèvre sur le développement ultérieur d'une allergie alimentaire. Une étude sur 200 enfants australiens n'a pas mis en évidence de différence significative entre les enfants ayant reçu la formule infantile à base de lait de chèvre ou de vache au niveau de la survenue d'une dermatite ou d'une allergie alimentaire (Zhou et al., 2014). Toutefois des études avec des effectifs plus nombreux sont requises pour pouvoir tirer des conclusions définitives. Il faudra en particulier évaluer le degré de sévérité des réactions allergiques contre les protéines de lait de chèvre chez les enfants ayant reçu la formule infantile à base de lait de chèvre par rapport à ceux qui ont reçu le lait de vache. Etant donné les risques de réactivité croisée, ces laits infantiles ne sont bien sûr pas indiqués pour les enfants souffrant déjà d'allergie au lait de vache.

### 3. Le lait d'équidés

Le lait de jument et d'ânesse est utilisé depuis des millénaires dans l'alimentation humaine. Le lait de jument est toujours consommé en Asie centrale et en Mongolie, principalement sous forme de boisson fermentée. De même, les propriétés thérapeutiques et cosmétiques du lait d'ânesse sont connues depuis l'Antiquité. Ce lait était utilisé pour soigner divers troubles tels que la fièvre, la fatigue, les empoisonnements ou l'asthme. Bien que les laits de jument et d'ânesse soient maintenant plus souvent utilisés dans la confection de produits cosmétiques, certaines études mettent en avant leur possible utilisation comme lait de substitution chez les enfants allergiques au lait de vache.

#### 3.1 La réactivité croisée entre les protéines de lait de vache, de jument et d'ânesse

Les laits d'équidés se démarquent assez fortement des laits de ruminants tant au niveau de leur composition que des séquences primaires des différentes protéines. Le lait d'équidés se caractérise en particulier par une moindre valeur énergétique avec des teneurs en matière azotée et en lipides plus faibles que dans les laits de ruminants et ressemble de ce fait un peu plus au lait humain (Tableau 1). Les concentrations en caséines y sont plus faibles et le lactosérum y est plus riche en albumines que dans le lait de ruminants alors que les concentrations en  $\alpha$ -LA et  $\beta$ -LG sont comparables (Tableau 2). La caséine des équidés coagule difficilement ce qui explique la difficulté de faire du fromage avec leur lait mais il présente une meilleure digestibilité que le lait des ruminants. La concentration en lactose est également plus élevée dans le lait d'équidés (58-70 g/L) par rapport aux laits de ruminants (41-49 g/L) ce qui peut le rendre plus agréable au goût. Au niveau de la structure primaire des protéines, les protéines du lait d'équidés ne présentent pas d'identité de séquence supérieure à 58% avec les protéines bovines, à l'exception de l' $\alpha$ -LA (Tableau 3). Cela se traduit par une faible réactivité croisée entre les protéines d'origine bovine et équine (Figure 3). Les caséines équines sont ainsi particulièrement mal reconnues par les IgE de patients allergiques au lait de vache. Par contre, on peut noter que 2 patients sur 23 présentent une réactivité IgE similaire pour les protéines du lactosérum bovin et équin. Le risque de réaction au lait de jument est donc accru pour ces 2 patients. Dans une autre étude, Businco et al ont testé l'allergénicité du lait de jument auprès de 25 enfants allergiques au lait de vache (Businco et al., 2000). Alors que tous les enfants sont positifs à un test de provocation par voie orale au lait de vache, 1 seul a réagi positivement au lait de jument.



**Figure 3 :** Comparaison de l'immunoréactivité IgE des protéines de lactosérum (Lact) et des caséines (Cas) bovines et équines chez 23 patients allergiques au lait de vache (Bernard H., données non publiées).

#### 3.2 Le lait d'ânesse en substitution

La substitution du lait de vache par du lait d'équidés a été particulièrement étudiée en Italie. Le lait de jument y étant plus difficile d'accès, c'est le lait d'ânesse qui a été testé en substitution au lait de vache.



Dans une première étude incluant 9 enfants présentant des allergies multiples et ne supportant ni les hydrolysats poussés de lait ni les formules infantiles à base de soja, lacono et al. ont testé un lait d'ânesse enrichi en triglycérides (lacono et al., 1992). Ce régime a été bien toléré par les 9 enfants qui ont pu ainsi reprendre une croissance corporelle satisfaisante. Dans la même équipe, Carroccio et al. ont ensuite rapporté une tolérance du lait d'ânesse chez 86% des 21 enfants inclus de l'étude (Carroccio et al., 2000). Vita et al. ont aussi montré que le lait d'ânesse était mieux toléré que le lait de chèvre chez des enfants souffrant de dermatite atopique et d'allergie au lait de vache et que des améliorations des symptômes cliniques n'étaient observées que pendant la période où les enfants consommaient du lait d'ânesse. En reprenant du lait de chèvre, ces mêmes enfants voyaient ensuite leurs symptômes cliniques s'aggraver (Vita et al., 2007). Par ailleurs, des enfants souffrant d'allergie au lait de vache non-IgE médiée ont également vu leur état s'améliorer en consommant du lait d'ânesse (Monti et al., 2007). Ces enfants (n=13) ont bien toléré ce régime alimentaire pendant toute la durée de l'étude. A l'inverse, parmi les enfants ayant une allergie sévère au lait de vache IgE-médiée (n=33), le lait d'ânesse n'a été bien supporté que par 79.8% des enfants. De plus, parmi les 5 enfants ayant eu une réaction anaphylactique contre le lait de vache, 4 ont présenté une réaction positive au lait d'ânesse durant un test de provocation labial. Dans une plus large série de 92 patients, le lait d'ânesse a été toléré par 20 enfants sur 23 ayant une allergie au lait de vache non-IgE médiée et 63 enfants sur 69 ayant une allergie IgE-médiée (Monti et al., 2012).

Ces résultats paraissent donc très encourageants mais il est à remarquer que dans chaque étude, des cas de réactions au lait d'ânesse ou de jument ont été décrits. L'introduction du lait d'équidés doit donc se faire de manière très prudente mais il semble pouvoir offrir une vraie alternative aux enfants qui ne supportent pas les hydrolysats poussés de protéines de lait de vache. Cependant, tout comme le lait de vache ou de chèvre, le lait d'équidés n'est pas adéquat pour subvenir aux besoins nutritionnels des très jeunes enfants. Un cas de malnutrition d'un enfant de 5 mois a ainsi été rapporté avec en particulier une carence en fer (D'Auria et al., 2011). L'utilisation de lait d'ânesse chez les enfants de moins de 1 an doit donc encore faire l'objet d'études pour valider son efficacité sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant. Tout comme les formules de lait maternisé à base de lait de vache ou de chèvre, les préparations de lait d'équidés doivent aussi être optimisées afin de répondre de manière plus adéquate aux besoins nutritionnels du jeune enfant.

### *3.3 Des cas de sensibilisation par voie cutanée*

Le lait d'équidés étant surtout utilisés dans des produits cosmétiques, des cas de sensibilisation par voie cutanée à ces protéines ont déjà été rapportés (Doyen et al., 2013 ; Fanta et Ebner, 1998). Le profil de sensibilisation des cas étudiés révèle ainsi l'allergénicité potentielle aussi bien des protéines de lactosérum ( $\beta$ -LG et  $\alpha$ -LA) que des caséines. Il est néanmoins à remarquer que dans les études citées, les patients ne sont pas allergiques au lait de vache, confirmant ainsi le faible niveau de réactivité croisée entre les protéines de lait de ruminants et d'équidés. Ces cas révèlent également le risque à utiliser ce type de produits (crèmes, savons, gels...) chez les personnes prédisposées à développer des allergies.

## **4. Le lait de camélidés**

Dans les pays où sont élevés chameaux et dromadaires, le lait des camélidés est utilisé dans l'alimentation humaine, y compris celle des enfants. C'est la ressource alimentaire principale des peuples nomades des zones pastorales sahariennes. Le lait camelin est consommé cru ou fermenté. Des propriétés diététiques et thérapeutiques lui sont traditionnellement attribuées et ces dernières décennies ont vu se multiplier les études cherchant à mettre en évidence les activités biologiques supportant ces allégations.

#### 4.1 La réactivité croisée entre les protéines de lait de vache et de chamelle

Le lait camelin possède des caractéristiques qui le différencient fortement des laits de ruminants. Comme le lait humain, le lait de chamelle ne contient pas de  $\beta$ -LG (Tableau 2). De plus, la caséine  $\beta$  représente environ 65% des caséines totales contre seulement 34% dans le lait de vache. Le lait camelin contient des teneurs assez élevées en facteurs antibactériens (Lactoferrine, Lactoperoxydase et lysozyme) qui lui permette de se conserver quelques jours à une température ambiante de 25-30°C (Kappeler et al., 2003). Le niveau d'identité de séquence avec les protéines homologues bovines est assez faible, du même ordre de grandeur que celui observé avec le lait des équidés (inférieur à 53%) à l'exception de la caséine  $\beta$  qui présente une identité de séquence relativement élevée d'environ 64%. L'alignement de séquences entre les 2 caséines  $\beta$  révèle la présence de 4 domaines de 8 acides aminés identiques continus qui pourrait induire un risque non-négligeable de réaction croisée (Figure 4).

```

CASB_BOVIN      1 MKVLILACLVALALARELEELNVPGEIVESLSSESSEISITRINK-KIEKFQSEEQQQTEDE
CASB_CAMDR      1 MKVLILACRVALALAREKEEFKTAGEALESISSESSEISITHINKQKIEKFKIEEQQTEDE
*****          *:;. ** :*:*****:*** *****: *****

CASB_BOVIN      60 LQDKIHFFAQTQSLVYFPFGPIPNLS-PQNIPLTQTPVVVPPFLQPEVMGVSKVKEAMA
CASB_CAMDR      61 QQDKIYTFPQPQSLVYSHTPEIPYPILPQNFLP-PLQPAVMVPPFLQPKVMDVPKTKETII
*****: * * ***** . *** : ***: * * .*: *****:*** * * .*:;.

CASB_BOVIN      119 PKHKEMPFPKYFVEPFTEQSLSLTLDVENLHLPLPLLQSWMHQHPQLPPTVMFPQSVL
CASB_CAMDR      120 PKRKEMPLLQSPVVPFTESQSLTLDLENLHLPLPLLQSLMYQIPQVPVQTFMIPPQSLL
**:*:*:*: : ** *****:***** **:* **:* * * :*:*:*

CASB_BOVIN      179 SLSQSKVLPVPQKAVPYQORDMPIQAFLLYQEPVLPVGRGFFPIV-----
CASB_CAMDR      180 SLSQFKVLPVPQOMVFPQRAMPVQAVLPFQEPVDPVRLHPVPQPLVPVIA
**** *****: ***** **:*.* :**** ***** .*:
    
```

Figure 4 : Alignement des séquences des caséines  $\beta$  bovine (P02666) et cameline (Q9TVD0)

Toutefois, plusieurs études rapportent une très faible réactivité IgE des protéines de lait de camélidés testés avec des sérums de patients allergiques au lait de vache. Restani et al. n'observent pas de réactivité croisée significative entre les protéines bovines et camelines, que ce soit avec des sérums d'enfants allergiques au lait de vache (n=6) ou avec des anticorps monoclonaux spécifiques des caséines bovines (Restani et al., 1999). De même, des anticorps polyclonaux spécifiques des caséines de camélidé obtenus après immunisation de lapins ne reconnaissent absolument pas les caséines bovines. Par contre, des anticorps polyclonaux spécifiques des protéines du lactosérum semblent reconnaître faiblement quelques protéines bovines (El-Agamy et al., 2009).

A l'inverse, une étude récente réalisée sur une dizaine de sérums de patients allergiques au lait de vache montre que pour 40% des sérums testés, les caséines camelines sont aussi reconnues par les IgE de patients mais avec une réponse diminuée de 16 à 92% par rapport à celles des caséines bovines (Boughellout et al., 2015). Les protéines du lactosérum camelin sont reconnues par 100% des sérums testés avec une immunoréactivité qui varie entre 36 et 179% de celle mesurée avec les protéines bovines. Ces derniers résultats suggèrent donc qu'il existe toujours un risque de réactivité croisée.

#### 4.2 Le lait camelin en substitution

La réactivité croisée entre lait de vache et de chamelle a été également observée lors de tests cutanés pratiqués avec du lait stérilisé à 100-120°C pendant 10 à 20 min sur 38 enfants qatari allergiques au lait de vache. Parmi eux, 31 enfants ont présenté avec un test cutané négatif et ils ont tous pu ingérer au moins 2 fois 50 mL de lait de chamelle sur 2 jours sans aucune réaction. Sept enfants de plus de 1 an ont ensuite consommé du lait de chamelle quotidiennement pendant plus de 12 mois. Les 7 enfants présentant un test cutané positif n'ont pas été soumis un test de provocation par voie orale et il n'est

pas possible de dire si ces enfants étaient effectivement allergiques au lait de chamelle (Ehlayel et al. 2011).

Enfin, dans une étude israélienne portant sur 8 enfants allergiques au lait de vache, Shabo et al. rapporte que la consommation de lait de chamelle cru a permis la disparition des symptômes dès le 4<sup>ème</sup> jour de traitement. Ces résultats sont toutefois à prendre avec une très grande prudence car ils ont été établis sur la base des rapports quotidiens des parents (Shabo et al., 2005). A l'heure actuelle, aucune donnée clinique ne permet de valider le lait des camélidés comme substitut approprié en cas d'allergie au lait de vache. Enfin, comme les laits de ruminants et d'équidés, il est susceptible d'induire une sensibilisation puisqu'un cas d'anaphylaxie au lait de chamelle a été rapporté aux Emirats Arabes Unis (Al-Hammadi et al., 2010).

## Conclusions

L'allaitement maternel reste l'alimentation de choix pour le nourrisson car c'est le lait le mieux adapté à ses besoins nutritionnels. Les formules infantiles à base de lait de vache ont déjà fait la preuve de leur efficacité sur la croissance du nourrisson. En cas d'allergie au lait de vache, les hydrolysats poussés de protéines de lait (ou de riz) offrent une bonne alternative en première intention. Toutefois, dans les cas d'allergie les plus sévères et pour les enfants ne supportant pas le goût des formules modifiées, les laits d'autres espèces pourraient offrir une bonne alternative. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec le lait d'ânesse en substitution, toutefois ils doivent être complétés pour s'assurer de son adéquation au niveau des besoins nutritionnels de l'enfant. Pour le lait de camélidé, bien qu'encourageants, les résultats sont encore trop préliminaires. Par ailleurs, si l'utilisation de ces laits en pédiatrie est validée, il sera également nécessaire d'organiser un système de production adéquat et de développer des formules maternisées répondant aux réglementations en vigueur.

## Références bibliographiques

- Al-Hammadi S., El-Hassan T., Al-Reyami L., 2010. Anaphylaxis to camel milk in an atopic child. *Allergy*, 65(12):1623-1625.
- Almaas H., Cases A.L., Devold T.G., Holm H., Langsrud T., Aabakken L., Aadnoey T., Vegarud G.E., 2006. In vitro digestion of bovine and caprine milk by human gastric and duodenal enzymes. *International Dairy Journal*, 16(9):961-968.
- Ballabio C., Chessa S., Rignanese D., Gigliotti C., Pagnacco G., Terracciano L., Fiocchi A., Restani P., Caroli A.M., 2011. Goat milk allergenicity as a function of alphas(1)-casein genetic polymorphism. *J.Dairy Sci.*, 94(2):998-1004.
- Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P., Giampietro P.G., Perborn H., Businco L., 1999. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.*, 103(6):1191-1194.
- Bernard H., Creminon C., Yvon M., Wal J.M., 1998. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol.*, 115(3):235-244.
- Bhatia J., Greer F., 2008. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*, 121(5):1062-1068.
- Bidat E., 2010. L'allergie au lait de chèvre ou de brebis. *Revue Française d'Allergologie*, 50(3):128-131.
- Boughellout H., Choiset Y., Rabesona H., Chobert J.M., Haertle T., Zidoune M.N., 2015. Lait camelin: nouvelle source de protéines pour enfants allergiques aux protéines du lait de vache? *Revue Française d'Allergologie*. doi:10.1016/j.reval.2015.08.011
- Boutin A., Liabeuf V., Agabriel C., Cleach I., Vitte J., 2015. Profil de sensibilisation moléculaire aux protéines du lait de vache: évolution de 0 à 16 ans. *Revue Française d'Allergologie*, 55(3):219.

- Businco L., Giampietro P.G., Lucenti P., Lucaroni F., Pini C., Di Felice G., Iacovacci P., Curadi C., Orlandi M., 2000. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 105(5):1031-1034.
- Carroccio A., Cavataio F., Montalto G., D'Amico D., Alabrese L., Iacono G., 2000. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin.Exp.Allergy*, 30(11):1597-1603.
- Caubet J.C., Nowak-Wegrzyn A., Moshier E., Godbold J., Wang J., Sampson H.A., 2013. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 131(1):222-224.
- D'Auria E., Mandelli M., Ballista P., Di Dio F., Giovannini M., 2011. Growth Impairment and Nutritional Deficiencies in a Cow's Milk-Allergic Infant Fed by Unmodified Donkey's Milk. *Case.Rep.Pediatr.*, 2011:103825.
- Doyen V., Leduc V., Corazza F., Mairesse M., Ledent C., Michel O., 2013. Protein contact dermatitis and food allergy to mare milk. *Ann.Allergy Asthma Immunol.*, 110(5):390-391.
- EFSA NDA Panel, 2012. Scientific opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA Journal*, 10(3):2603.
- Ehlayel M., Bener A., Abu Hazeima K., Al-Mesaifri F., 2011. Camel milk is a safer choice than goat milk for feeding children with cow milk allergy. *ISRN.Allergy*, 2011:391641.
- El-Agamy Elsayed I., Nawar M., Shamsia S.M., Awad S., Haenlein G.F.W., 2009. Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children? *Small Ruminant Research*, 82(1):1-6.
- Fanta C., Ebner C. 1998. Allergy to mare's milk. *Allergy*, 53(5):539-540.
- Guo H.Y., Pang K., Zhang X.Y., Zhao L., Chen S.W., Dong M.L., Ren F.Z., 2007. Composition, physicochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *J.Dairy Sci.*, 90(4):1635-1643.
- Hazebrouck S., Ah-Leung S., Bidat E., Paty E., Drumare M.F., Tilleul S., Adel-Patient K., Wal J.M., Bernard H., 2014. Goat's milk allergy without cow's milk allergy: suppression of non-cross-reactive epitopes on caprine beta-casein. *Clin.Exp.Allergy.*, 44(4):602-610.
- Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., Montalto G., Soresi M., Balsamo V., 1992. Use of ass' milk in multiple food allergy. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 14(2):177-181.
- Jarvinen K.M., Beyer K., Vila L., Chatchatee P., Busse P.J., Sampson H.A., 2002. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 110(2):293-297.
- Kappeler S.R., Farah Z., Puhan Z., 2003. 5'-flanking regions of camel milk genes are highly similar to homologue regions of other species and can be divided into two distinct groups. *J.Dairy Sci.*, 86(2):498-508.
- Konuspayeva G., Faye B., Loiseau G., 2009. The composition of camel milk: A meta-analysis of the literature data. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22(2):95-101.
- Malacarne M., Martuzzi F., Summer A., Mariani P., 2002. Protein and fat composition of mare's milk: some nutritional remarks with reference to human and cow's milk. *International Dairy Journal*, 12(11):869-877.
- Martin P., Szymanowska M., Zwierzchowski L., Leroux C., 2002. The impact of genetic polymorphisms on the protein composition of ruminant milks. *Reprod.Nutr.Dev.*, 42(5):433-459.
- Miranda G., Mahe M.F., Leroux C., Martin P., 2004. Proteomic tools to characterize the protein fraction of Equidae milk. *Proteomics.*, 4(8):2496-2509.
- Monti G., Bertino E., Muratore M.C., Coscia A., Cresi F., Silvestro L., Fabris C., Fortunato D., Giuffrida M.G., Conti A., 2007. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr.Allergy Immunol.*, 18(3):258-264.
- Monti G., Viola S., Baro C., Cresi F., Tovo P.A., Moro G., Ferrero M.P., Conti A., Bertino E., 2012. Tolerability of donkey's milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children. *J.Biol.Regul.Homeost.Agents*, 26(3) Suppl:75-82.

- Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., Shreffler W.G., Noone S., Wanich N., Sampson H.A., 2008. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 122(2):342-7, 347.
- Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E., Gurrin L.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Ponsonby A.L., Wake M., Tang M.L., Dharmage S.C., Allen K.J., 2011. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 127(3):668-676.
- Park Y.W., Juarez M., Ramos M., Haenlein G.F.W., 2007. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68(2):88-113.
- Potocnik K., Gantner V., Kuterovac K., Cividibi A., 2011. Mare's milk: Composition and protein fraction in comparison with different milk species. *Mljekarstvo*, 61(2):107-113.
- Rance F., Grandmottet X., Grandjean H., 2005. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin.Exp.Allergy*, 35(2):167-172.
- Restani P., Gaiaschi A., Plebani A., Beretta B., Cavagni G., Fiocchi A., Poiesi C., Velona T., Ugazio A.G., Galli C.L., 1999. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin.Exp.Allergy*, 29(7):997-1004.
- Rodriguez Del Rio P., Sanchez-Garcia S., Escudero C., Pastor-Vargas C., Sanchez Hernandez J.J., Perez-Rangel I., Ibanez M.D., 2012. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.*, 23(2):128-132.
- Ruiter B., Knol E.F., van Neerven R.J., Garssen J., Bruijnzeel-Koomen C.A., Knulst A.C., van Hoffen E., 2007. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin.Exp.Allergy*, 37(7):1103-1110.
- Schoemaker A.A., Sprikkelman A.B., Grimshaw K.E., Roberts G., Grabenhenrich L., Rosenfeld L., Siegert S., Dubakiene R., Rudzeviciene O., Reche M., Fiandor A., Papadopoulos N.G., Malamitsi-Puchner A., Fiocchi A., Dahdah L., Sigurdardottir S.T., Clausen M., Stanczyk-Przyluska A., Zeman K., Mills E.N., McBride D., Keil T., Beyer K., 2015. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*, 70(8):963-972.
- Shabo Y., Barzel R., Margoulis M., Yagil R., 2005. Camel milk for food allergies in children. *Isr.Med.Assoc.J.*, 7(12):796-798.
- Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K., Wood R.A., 2007. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.*, 120(5):1172-1177.
- Vila L., Beyer K., Jarvinen K.M., Chatchatee P., Bardina L., Sampson H.A., 2001. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin.Exp.Allergy*, 31(10):1599-1606.
- Vita D., Passalacqua G., Di Psquale G., Caminiti L., Crisafulli G., Rulli I., Pajno G.B. 2007. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr.Allergy Immunol.*, 18(7):594-598.
- Wal J.M., 1998. Cow's milk allergens. *Allergy*, 53(11):1013-1022.
- Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., Lonnerdal B., Prosser C.G., Lowry D.J., Makrides M., 2014. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Br.J.Nutr.*, 111(9):1641-1651.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou son DOI)