



HAL
open science

Intolérance aux protéines du lait de vache chez le nourrisson

Sylvie Godeau-Mendlowitz

► **To cite this version:**

Sylvie Godeau-Mendlowitz. Intolérance aux protéines du lait de vache chez le nourrisson. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-01850692

HAL Id: dumas-01850692

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01850692v1>

Submitted on 27 Jul 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



115 016874 8

Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

2^e exemplaire

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1995

N° d'ORDRE : 7022

INTOLERANCE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE CHEZ LE NOURRISSON

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme GODEAU - MENDLOWICTZ Sylvie

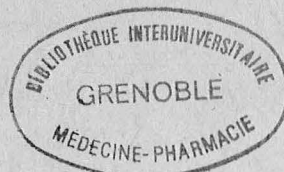
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 14 Juin 1995 devant :

Madame le professeur PERA M.H. Présidente du Jury

Madame le professeur ESNAULT D.

Monsieur le professeur TAILLANDIER G.



UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1995

N° d'ORDRE :

INTOLERANCE AUX PROTEINES DU LAIT
DE VACHE CHEZ LE NOURRISSON

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme GODEAU - MENDLOWICTZ Sylvie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 14 Juin 1995 devant :

Madame le professeur PERA M.H. Présidente du Jury

Madame le professeur ESNAULT D.

Monsieur le professeur TAILLANDIER G.

A FRANCK

A MON PERE

avec toute mon affection et en témoignage
de ma reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A AURELIE ET CHRISTOPHE

A EVELYNE

A mes grands-parents

qui m'ont entourée et aidée au cours de
mes études, qu'ils en soient de tout coeur
remerciés.

A mes beaux parents

avec toute mon affection

A MADAME PERA M.H.

Vous m'avez fait l'honneur de juger et de
présider cette thèse. Je vous témoigne ici ma
reconnaissance.

Veillez accepter mes sincères remerciements.

A MADAME ESNAULT D.

A MONSIEUR TAILLANDIER G.

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir
siéger dans mon jury de thèse. Veuillez accepter
mes sincères et respectueux remerciements.

INTRODUCTION

INTOLERANCE ET ALLERGIE

INTRODUCTION

INTOLERANCE ET ALLERGIE.

_ Intolérance alimentaire est un terme général décrivant une réponse physiologique anormale à l'ingestion d'un aliment. Elle désigne l'ensemble des manifestations indésirables que peuvent entraîner les aliments. Cette réaction peut inclure des réponses idiosyncrasiques, métaboliques, pharmacologiques ou toxiques et n'implique pas le système immunitaire.

_ L'allergie alimentaire ou hypersensibilité alimentaire est une forme d'intolérance alimentaire dans laquelle il y a à la fois une intolérance reproductible et une réaction immunologique anormale à l'aliment.(1-9) Tous les types d'hypersensibilité pouvant être impliqués, le terme d'allergie ou d'anaphylaxie alimentaire devrait être réservé aux accidents de type I médiés par les IgE.(6) Le développement d'une allergie alimentaire de type immédiate est associé à celui d'une maladie atopique.(18)

L'intolérance aux protéines de lait de vache fait intervenir des mécanismes immunologiques complexes.

Durant la première année de vie du nourrisson, le lait de vache (LV) est l'allergène dominant.(19) L'intolérance aux protéines de LV (IPLV) est une cause fréquente des dérangements digestifs et extra-digestifs du nourrisson. En effet, les symptômes induits par une telle allergie peuvent se porter sur divers organes cibles (tube digestif, peau, système respiratoire...).

La prévalence de l'IPLV se situe raisonnablement entre 2 et 5% dans les pays occidentaux.(51) La sensibilisation survient durant les premières semaines ou les premiers mois de vie (généralement avant l'âge de six mois) et est habituellement transitoire (guérison dans 90% des cas à l'âge de un an).(26)

L'incidence de réactions aux PLV est basse chez les enfants commençant le lait de vache après six mois par rapport à ceux dont l'introduction se fait plus tôt. Les tests de provocation montrent que les patients les plus allergiques au lait de vache réagissent à plusieurs fractions de protéines de lait de vache.(5-13)

Chapître I

LES PROTEINES DU LAIT DE
VACHE



I. LES PROTEINES DU LAIT DE VACHE.

1. COMPARAISON LAIT DE VACHE / LAIT DE FEMME.

Le lait de vache est trop riche (en dehors de toutes considérations d'allergénicité), il contient trois fois plus de protéines que le lait de femme. Cette teneur élevée est une des raisons principales de son inadaptation à l'alimentation du nourrisson.

Le lait de femme a un rapport protéines solubles / caséines de 60/40, celui-ci est de 20/80 dans le lait de vache, le lait de vache est cinq fois plus riche en caséine que le lait humain. De plus la caséine du lait de femme est finement floquée, facilement évacuée par l'estomac. L'abondante caséine du lait de vache aura tendance à coaguler en flocons grossiers et son évacuation sera ralentie.

Il existe plusieurs types de caséines dont un grand nombre sont insolubles et précipitent en présence de calcium. L'acidification préalable du lait (Pélagon) permet une floculation fine de la caséine.

La vidange gastrique avec ce type de lait est plus rapide. Les autres protéines du lait sont solubles (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, lactoferrine, serum albumine, immunoglobulines...) et ne coagulent pas dans l'estomac et dont la vidange gastrique est plus rapide.(17)

Le lait humain ne renferme pas d'alpha-caséine et de bêta-lactoglobuline. Les protéines majeures du lactosérum humain sont l'alpha-lactalbumine, lactoferrine et immunoglobulines.(41)

Composition protéique du lait de vache et du lait humain : (41)

	Lait de vache (mg/l)	Lait de femme (mg/l)
Caséines	24-28	2-3
alpha-caseine	17-22	0
beta-caseine	3-4	2-3
κ-caséine	9-11	Trace
Protéines lactosérum	5-7	4-8
béta-lactoglobuline	2-4	0
alpha-lactalbumine	0.6-1.7	2-3
Immunoglobuline	0.5-1.8	0.5-1.0
Serum albumine	0.2-0.4	0.3
Lactoferrine	Trace	1-3
Lysozyme	Trace	0.05-0.25

2. COMPOSITION PROTEIQUE DU LAIT DE VACHE.

Le lait de vache contient plus de 25 protéines distinctes qui peuvent agir comme des allergènes.

Les caséines représentent 80% des protéines du lait de vache :

- _ 57% d'alpha-caséine
- _ 33% de béta-caséine
- _ 10% de K-caséine

la propriété de la caséine est d'avoir une solubilité faible à pH 4,6, alors que les protéines du petit lait (lactosérum) restent en solution à ce pH.

Les protéines du lactosérum représentent 20% des protéines du lait de vache :

- _ 60% de béta-lactoglobuline(BLG)
- _ 20% d'alpha-lactalbumine(ALA)
- _10% de serum albumine bovine(BSA)
- _ 10% d'immunoglobulines.

La BLG existe naturellement sous deux unités monomériques (6 variantes génétiques de BLG sont connues).

L'ALA a deux variantes génétiques qui diffèrent par un seul acide aminé.

La BSA n'est pas synthétisée dans la glande mammaire et représente environ 1,2% des protéines totales du lait de vache.

Le lait de vache contient aussi de petites quantités d'alpha 2- microglobuline, et deux protéines de transports du fer :

- _ La transferrine
- _ La lactoferrine.

Les immunoglobulines du lait mature représentent 2,1% des protéines totales. L'Ig majeure du lait de vache est IgG1. Le lait de vache, comme le lait de femme, contient des IgA sécrétoires et des IgM. (13-14)

3. ANTIGENICITE ET ALLERGENICITE DES PLV.

Les protéines du lait de vache provoquent une réponse immunitaire humorale ou à médiation cellulaire quand elles passent l'épithélium du tractus digestif.

_ L'antigénicité est l'aptitude d'une molécule donnée à se combiner avec un anticorps préformé à partir d'un organisme préalablement sensibilisé. Tous les enfants ingérant du lait de vache ont une réponse immunitaire aux PLV, mesurée par les anticorps sériques IgG et indiquant l'antigénicité de ces protéines. Le lait de vache possède de nombreuses fractions protéiques susceptibles de provoquer une réponse immunitaire.(5)

_ L'allergénicité est l'aptitude d'une molécule donnée à provoquer la synthèse d'anticorps dans le système immunitaire à IgG, IgA, IgM. L'anticorps se lie à une partie très limitée de la molécule : l'épitope.(13-16)

_ Un allergène est une molécule antigénique qui prend part à une réaction immunitaire.

L'antigène majeur est la BLG, cependant les sujets sont fréquemment sensibles à plusieurs fractions protéiques, surtout les personnes atopiques. Ensuite viennent l'ALA et la caséine.(29)

La caséine du lait de vache est constituée de trois fractions antigéniques qui se lient fortement aux IgE sériques. En général, les enfants allergiques aux PLV libèrent de l'histamine à partir d'une concentration molaire de caséine allant de 10^{-6} à 10^{-5} M. A des concentrations similaires, on retrouve des sensibilités aux fractions :

BLG, BSA, ALA, gamma-globuline.(12)

3-1 Antigénicité et allergénicité des PLV

Elle est liée au caractère hétérologue des protéines. Cette immunogénicité est accentuée chez le jeune nourrisson car l'immaturité de la muqueuse intestinale favorise le passage des protéines.

L'allergénicité d'une protéine est fonction à la fois de sa structure primaire et de sa conformation. La structure primaire fournit les éléments chimiques pour la liaison avec l'anticorps, et la conformation de la molécule protéique détermine quels sont les éléments impliqués avec les sites de liaison de l'antigène. (41)

L'antigénicité dépend également de la taille de la molécule. Les protéines du lait de vache ont des poids moléculaires importants :

- _ BLG : PM de 18000
- _ BSA : PM de 69000
- _ ALA : PM de 16000

Il existe des réactions allergiques même avec des peptides de 20 acides aminés et de PM inférieur à 3000.(14-29)

3-2 Modification de l'antigénicité

La digestion peut modifier l'antigénicité d'une molécule, soit dans le sens d'une destruction des sites antigéniques, soit en démasquant de nouveaux sites. Pour la BSA, la pepsine et la trypsine dégradent facilement les quatre sites antigéniques spécifiques. Par contre, pour la BLG, ces enzymes libèrent de nouveaux sites.(29)

Des méthodes technologiques peuvent réduire l'antigénicité d'une molécule. Celles-ci sont utilisées dans la fabrication de laits artificiels dits "hypoallergéniques" ou dans les hydrolysats poussés de caséine ou de lactosérum.(14)

4. GENESE DE L'ALLERGIE AUX PLV.

4.1 La sensibilisation in utéro :

Les premières cellules lymphoïdes intestinales apparaissent de la 8ème à la 18ème semaines de gestation. La sensibilisation est due au contact précoce d'antigènes provenant de l'alimentation maternelle via le placenta. Ces molécules étrangères sont présentes dans le liquide amniotique et sont dégluties par le fœtus, induisant ainsi une réponse immunitaire. Dès cette période le passage à travers la barrière muqueuse est possible. Ceci explique les cas d'allergie aux PLV survenant dès le premier contact avec le lait maternel ou le lait artificiel. Cette sensibilisation ne touche que les sujets à tendance atopique, le passage d'allergènes prédisposant plutôt le sujet normal au développement d'une tolérance orale.(29)

4.2 Sensibilisation par le lait maternel.

Elle survient après la naissance, et après quelques jours ou semaines d'alimentation sans problème. Elle est due au contact répété de molécules étrangères via l'allaitement. Cette situation s'observe généralement chez les mères dont l'alimentation est riche en aliments sensibilisants (lait de vache, poisson, oeuf, chocolat, fruit acide...).(29)

4.3 Sensibilisation lors de l'ingestion d'un biberon de complément.

Il a été rapporté des cas de sensibilisation lors du biberon de complément chez des enfants allaités sans problème. La réaction allergique survient généralement au deuxième biberon et est en rapport avec la régulation du système à IgE. L'introduction de faibles quantités d'allergènes favorise l'action des lymphocytes producteurs d'IgE.(29)

Chapître II

MECANISMES
PHYSIOLOGIQUES DE
L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

II.MECANISMES PHYSIOLOGIQUES DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE.

Les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire prennent leurs origines, soit dans un désordre physicochimique, soit dans un désordre immunologique, globalement inscrit, dans le cadre d'allergie alimentaire. Selon cette définition, non universellement admise, la réaction allergique englobe toute réaction immunologique digestive, le terme d'atopie devant être réservé aux manifestations réagiques de type I, qui ne sont pas majoritaires chez le petit enfant.(1)

Physiologiquement, il existe vis à vis des aliments une réponse immunitaire complexe suscitée par le système immunologique local de la muqueuse digestive (lamina propria, plaques de Peyer, ganglions mésentériques), par le foie et la rate.

Cette réponse comporte :

- _ d'une part, l'élaboration d'anticorps sécrétoires constituant un obstacle à la pénétration dans la muqueuse ;
- _ d'autre part, divers mécanismes aboutissant à l'installation d'un état de tolérance aux antigènes alimentaires.

Ainsi la barrière immunitaire digestive influe sur les modalités de réponse aux Ag alimentaires.

Lorsqu'elle est immature, cas du nourrisson, l'hypersensibilité alimentaire peut s'installer au détriment de la constitution d'une tolérance.(2)

1. ACCES DES ANTIGENES ALIMENTAIRES DANS LA MUQUEUSE.

1.1 Digestion des antigènes alimentaires.

Les protéines, support essentiel de l'antigénicité, sont dégradées en peptones par l'acide chlorhydrique. Ces peptones sont ensuite soumis à l'action des enzymes pancréatiques et intestinales.

La digestion se poursuit alors au niveau des microvillosités sur la bordure en brosse intestinale par des peptidases ce qui aboutit à la transformation des Ag alimentaires en oligopeptides de deux à six acides aminés qui sont hydrolysés en acides aminés par digestion lysosomiale intracellulaire.

1.2 Cas du nourrisson.

L'activité peptique est basse dans la petite enfance.

Les protéines du lactosérum bovin sont hydrolysées plus lentement et l'activité de l'élastase est basse chez le nourrisson de bas poids de naissance, ce qui gênerait la digestion des protéines à cet âge.(8)

1.3 Passage des molécules à travers la barrière intestinale.

Des molécules de toutes tailles échappent à la digestion et traversent directement la muqueuse en conservant leur pouvoir antigénique.(2)

Donc la barrière n'est pas complète puisque des macromolécules sont retrouvées dans la circulation systémique malgré la présence des hépatocytes et des cellules de Küpfer.(7)

Cette barrière change significativement du nourrisson à l'adulte.

2. LE SYSTEME IMMUNITAIRE LOCAL.

Le système immunologique local est communément appelé "GALT" : " Gult Associated Lymphoïde Tissue", il est chargé de la réponse immunitaire à l'irruption intra-luminale de nombreux antigènes et agents infectieux.(1)

2.1 Constitution du système immunologique local :

La barrière muqueuse intestinale est un terme descriptif de procédés à la fois physiques et physiologiques par lesquels l'intestin exclue les macromolécules luminales et les microorganismes.

La barrière physique luminale est constituée de l'épithélium des membranes des microvillosités et d'un gel muqueux hydraté qui le recouvre et adhère fermement à lui.

Cette barrière est intégrée à la barrière physiologique de l'intestin pour former une seule unité fonctionnelle.

Le pH luminal, la motilité intestinale, les protéases, les enzymes de dégradation intracellulaire et les composants cellulaires du GALT sont des constituants de cette barrière physiologique.

Il existe des différences à la fois dans la composition chimique de la membrane microvillositaire et dans la physiologie de cette membrane chez le nourrisson et l'adulte.

Phospholipides, lipides neutres et glycoprotéines sont présents en quantité plus grande dans la membrane microvillositaire de l'animal nourrisson que dans celle adulte.

La conséquence fonctionnelle du contenu lipidique élevé dans la période néonatale est l'augmentation de fluidité membranaire. Ceci pourrait contribuer à l'augmentation de la pénétration de la barrière mucoale par des macromolécules lumineales et des microorganismes durant la période néonatale.(7)

2.2 Cellules immunocompétentes

la lamina propria est équipée de lymphocytes B(LB), 20% de la population totale des lymphocytes, parmi lesquels 65 à 90% sont de type IgA. La majorité (60%) des lymphocytes T(LT) sont de la sous-classe Helper/Inducer alors que presque tous les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) expriment les phénotypes supresseur/cytotoxique CD3+, CD8+.

les plasmocytes sont essentiellement à IgA (80%), également à IgM, et très peu à IgG, IgE ou IgD. Dans l'allergie alimentaire IgE dépendante, il y a une augmentation inconstante de plasmocytes à IgE.

Les macrophages, à fonction de phagocytose, sont essentiellement répartis sous l'épithélium et au sommet des villosités.

Les cellules dendritiques ressemblent aux cellules de Langerhans de la peau et forment de larges mouvements cytoplasmiques leur permettant de rentrer au contact des autres cellules du voisinage, à l'intérieur du dôme épithéliale surmontant les plaques de Peyer.

Les plaques de Peyer jouent un rôle clé dans l'initiation et l'expression de l'immunité muqueuse. Elles sont localisées dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle, notamment l'iléon, de structure comparable

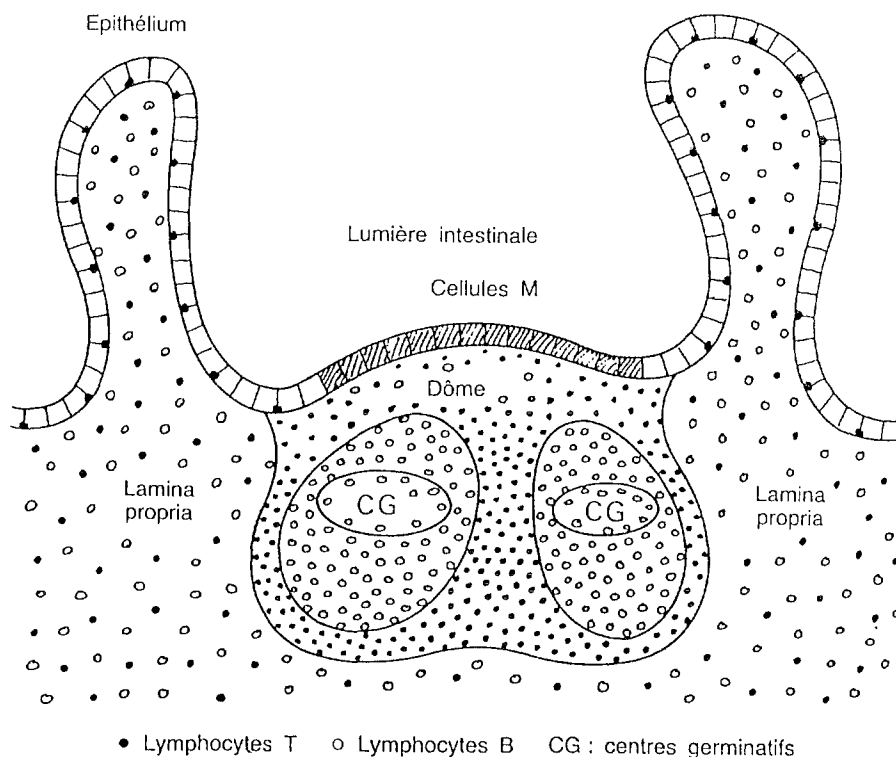
à celle d'un ganglion lymphatique source de précurseurs de cellules productrices d'IgA.

Elles sont surmontées d'une zone de tissus conjonctif particulièrement riche en LT et LB, plasmocytes et macrophages. Cette zone appelée zone du dôme ou EAF (Epithélium Associé aux Follicules lymphoïdes) est recouverte par un épithélium spécialisé contenant 5 à 10% de cellules entérocytaires particulières appelées cellules M (CM).(1)

Ce système comporte trois parties :

- _ Plaques de Peyer ;
- _ Les lymphocytes de la lamina propria ;
- _ Les lymphocytes intraépithéliaux (LIE).

FigII-1. Formations lymphoïdes de la paroi intestinale. Les plaques de Peyer sont composées de plusieurs follicules comportant un centre germinatif (CG) et rassemblant uniquement des lymphocytes B. Des nodules interfolliculaires sont peuplés uniquement de lymphocytes T. L'ensemble est surmonté d'un dôme où se trouvent à la fois des lymphocytes B et des lymphocytes T. Dans la lamina propria, lymphocytes B et T sont à égalité. Enfin, l'épithélium ne comporte que des lymphocytes T.(6)



2.3 Situation du nourrisson.

Chez le nourrisson à terme, les IgA ne sont retrouvées à des taux très faibles que dans 25% des cas et la lamina propria ne contient qu'un très petit nombre de plasmocytes à IgA. De plus il n'apparaît aucune IgA sécrétoire.

Il n'existe en principe pas d'IgE dans le sang du cordon, ou à des taux très faibles (inférieurs à 2UI/ml). Des valeurs plus élevées sont la preuve d'une stimulation antigénique, donc du passage transplacentaire d'allergènes d'origine maternelle.

Dans l'intestin, le nouveau-né, qui ne possède encore que la moitié de ses plaques de Peyer définitives, acquiert l'autre moitié au cours des dix premières années.

Les plasmocytes à IgA, quoique peu nombreux à la naissance, augmentent à partir du 3ème mois. Les premières IgA sécrétoires apparaissent vers le premier ou le deuxième mois et atteignent leur taux adulte vers 2 ans.

On assiste ainsi, au cours des premiers mois de vie, à une multiplication intense et à une dispersion des cellules informées. Ce phénomène est de la plus haute importance pour la compréhension de la tolérance ou d'hypersensibilité vis à vis des allergènes de l'alimentation.(13-21)

2.4 Fonction immunitaire des entérocytes.

L'entérocyte est le lieu de passage des IgA dimériques vers la lumière intestinale. La CM et l'entérocyte, comme les macrophages et les cellules dendritiques, jouent un rôle dans la présentation de l'antigène aux cellules immunocompétentes.

La cellule M dérive des entérocytes, elle est dépourvue de lysosomes et est douée de propriété d'endocytose. Elle est aussi capable de transporter des macromolécules ou des microorganismes jusqu'au tissu lymphoïde sous-jacent sans dégradation. Il a été montré que les Ag protéiques macromoléculaires traversent la barrière épithéliale de l'intestin distal au travers des cellules M.(1)

Les cellules de l'intestin grêle expriment aussi les molécules du CMH de classe II, ceci serait associé à des mécanismes de tolérance puisque la pénétration de l'Ag par les entérocytes semblent déclencher l'activation des cellules T supresseurs/cytotoxiques.

Chez l'homme, les molécules de classe II sont absentes de l'épithélium pendant la période néonatale. Leur expression à la surface membranaire des entérocytes débute à environ une semaine et atteint le niveau adulte à environ un mois.(1)

3. PASSAGE TRANSMUCOSAL DES ANTIGENES.

C'est au niveau des CM de l'EAF que s'effectue préférentiellement le passage de l'Ag, bien qu'il soit aussi possible en tout point de l'épithélium intestinal. Les CM, beaucoup plus perméables, permettent par pinocytose la pénétration des Ag alimentaires qui sont captés par les macrophages et seront ensuite présentés aux LT auxiliaires, puis aux LB ou LT effecteurs.(1)

Les molécules qui passent vont avoir deux destinées :

_ soit elles empruntent le système porte, arrivent au foie et sont dégradées par les cellules de Küpfer ;

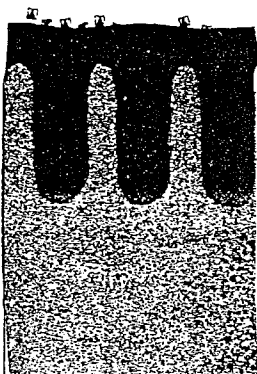
_ soit elles rencontrent dans la lamina propria des IgA spécifiques, monomériques, et passent dans le sang portal sous forme de complexes Ag-IgA qui sont épurés par les cellules de Küpfer hépatiques.(2)

Des études au microscope électronique montrent que les CM ont un glycocalix pauvrement développé et une absence de lysosomes expliquant le passage important des Ag ingérés, des fragments antigéniques, des virus qui atteignent le tissu lymphoïde.(11)

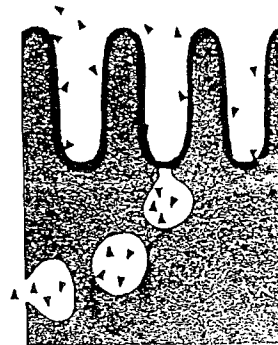
La paroi muqueuse qui se superpose à la surface membranaire des microvillosités forme une première ligne de défense contre l'attachement des Ag à la surface mucosale. En effet, des cellules en gobelets déchargent du mucus contribuant à augmenter l'épaisseur physique de la paroi muqueuse donnant ainsi une barrière physique plus importante.(11)

FigII-2. Mécanisme de protection du mucus dans l'intestin grêle. Représentation schématique des sécrétions intestinales enrobant la surface intestinale. La formation de complexes Ag-Ac entraîne une augmentation de la libération de mucus. Ces complexes se lient alors au revêtement muqueux pour prévenir la pénétration dans l'entérocyte.(11)

BARRIERE PHYSIQUE



ANTIGENE SEUL



4. REPONSE IMMUNITAIRE NORMALE DU TUBE DIGESTIF.

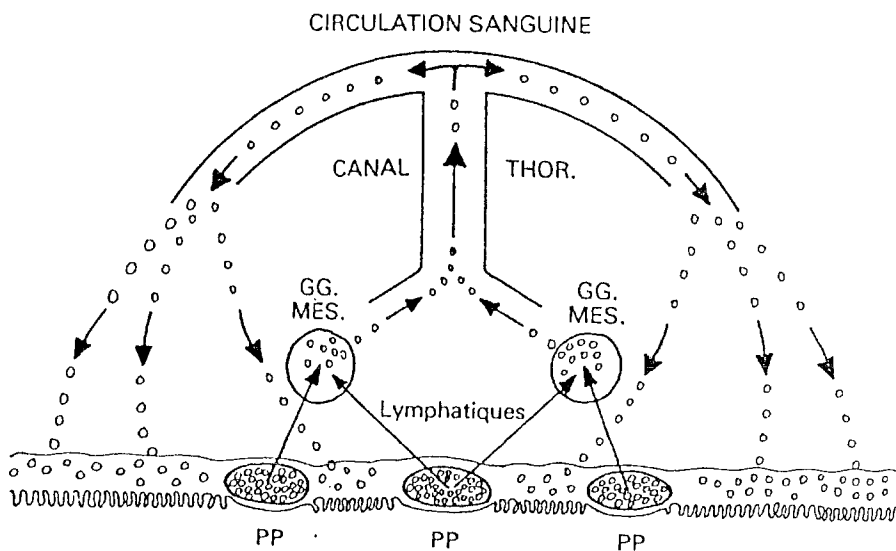
L'acquisition d'une réponse humorale qui prédomine largement sur l'isotype IgA, mais aussi, pour une moindre part, intéresse les IgM et les IgG se fait au cours des premières semaines de la vie. Elle est nulle chez le nourrisson et apparaît d'abord sous la forme d'une importante réponse à IgM, rapidement suivie par le système producteur d'IgA sécrétoires qui atteint sa maturité entre le premier et le deuxième mois de la vie.(6)

les structures antigéniques qui sont présentées aux cellules B sont constituées de 11 à 13 acides aminés. L'initialisation de la réponse immunitaire se fait grâce à des interactions entre les cellules T helper et les cellules B. Chez un enfant qui ingère du lait de vache, la réponse immunitaire aux protéines prend toujours place, comme le montre l'apparition d'anticorps circulants d'isotype IgG et IgA. Suivant le type de cellules T helper activées par l'antigène, une réponse immunitaire protectrice ou allergique est initiée. Deux types de cellules T helper différentes par leur capacité à sécréter des lymphokines ont été décrites. Les cellules T helper 1 sécrètent des lymphokines, induisant la sécrétion par les cellules B d'IgG et d'IgA. Les cellules T helper 2 sécrètent Interleukine 4, induisant la sécrétion par les cellules B d'IgE.(13)

Après exposition à un Ag, les précurseurs subissent une transformation blastogénique et migrent à travers les ganglions mésentériques pour finalement revenir dans la lamina propria et dans d'autres sites muqueux comme les glandes mammaires, les glandes salivaires et le tractus bronchique où elles se transforment de façon

définitive en plasmocytes à IgA. Cette réponse à IgA est très dépendante des LT notamment LT helper et T switch. Il existe probablement aussi une circulation identique de cellules blastiques des plaques de Peyer vers la lamina propria et l'épithélium.(1)

FigII-3.Circulation des lymphocytes intestinaux sensibilisés à partir des plaques de Peyer (PP), puis drainés vers les ganglions mésentériques (GG MES.), le canal thoracique et la circulation sanguine, qui permet leur répartition tout le long de l'intestin (en partie aussi vers d'autres muqueuses et la glande mammaire). Cette migration intéresse aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T, mais les premiers se répartissent uniquement dans la lamina propria et l'épithélium intestinal (lymphocytes intra-épithéliaux).(6)



Ainsi les plasmocytes sous-épithéliaux de la lamina propria vont être capables de synthétiser des IgA dimériques et des IgM pentamériques .

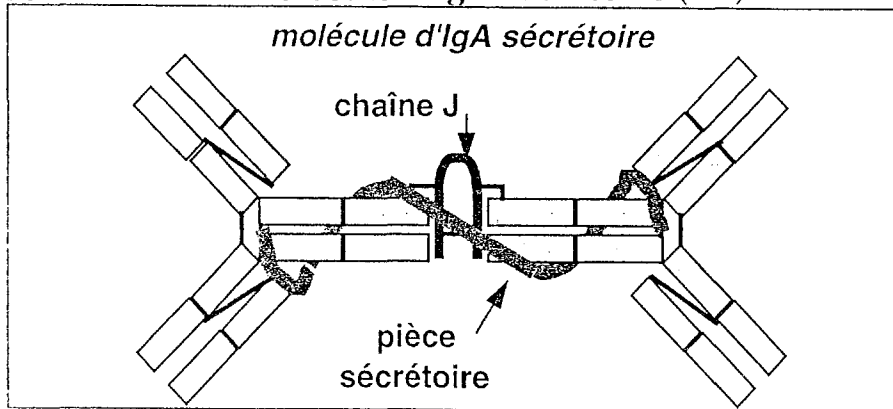
La traversée de l'épithélium par ces Ig se fait grâce à une liaison spécifique avec un récepteur situé au pôle basal de l'entérocyte.

Après liaison avec ce récepteur, les IgA ou les IgM pénètrent par endocytose et traversent le cytoplasme de la cellule endothéliale au sein d'une vacuole.

Au contact de la bordure en brosse, le récepteur se clive, abandonnant la pièce sécrétoire S qui va compléter l'IgA ou l'IgM devenues anticorps de sécrétion (IgAs ou IgMs) libérables dans la lumière intestinale.

Le glycocalix lié aux microvillosités assure la cohésion du mucus et des IgAs, formant ainsi une couche monomoléculaire qui facilite la captation des Ag et leur destruction enzymatique.(6)

FigII-4. Schéma d'une molécule d'IgA sécrétoire.(72)



5. LA REACTION ALLERGIQUE.

5.1 Mémorisation de l'antigène.

La prédisposition à une réaction allergique semble liée à une association préférentielle entre certains types de molécules du complexe

majeur d'histocompatibilité de classe II et certains peptides allergéniques.

Dans le cadre de l'allergie de type I, la présentation de l'épitope allergénique aux LT helper (CD4+) déclenche un processus qui induit la synthèse par la cellule B d'IgE. Cette sécrétion d'IgE résulte d'une interaction complexe entre LT et LB, monocytes et semble faire intervenir la sécrétion de nombreuses cytokines comme IL4, IL5, interféron et IL6.

IL4 est importante dans la mise en place de la sécrétion d'IgE.(1)

5.2 Rôle de la perméabilité intestinale.

Le passage de macromolécules intactes au travers de la barrière est indispensable à la reconnaissance immunologique, qui contribue à l'établissement d'un état soit de tolérance, soit d'exclusion immunologique. L'absorption des Ag alimentaires peut entraîner une réponse anticorps, qui peut s'accompagner ou non de manifestations cliniques. L'absorption de macromolécules antigéniques est un phénomène constant et quantifiable au niveau de l'entérocyte normal et ce dernier est accentué dans certaine situation comme l'allergie aux protéines de lait de vache.(1)

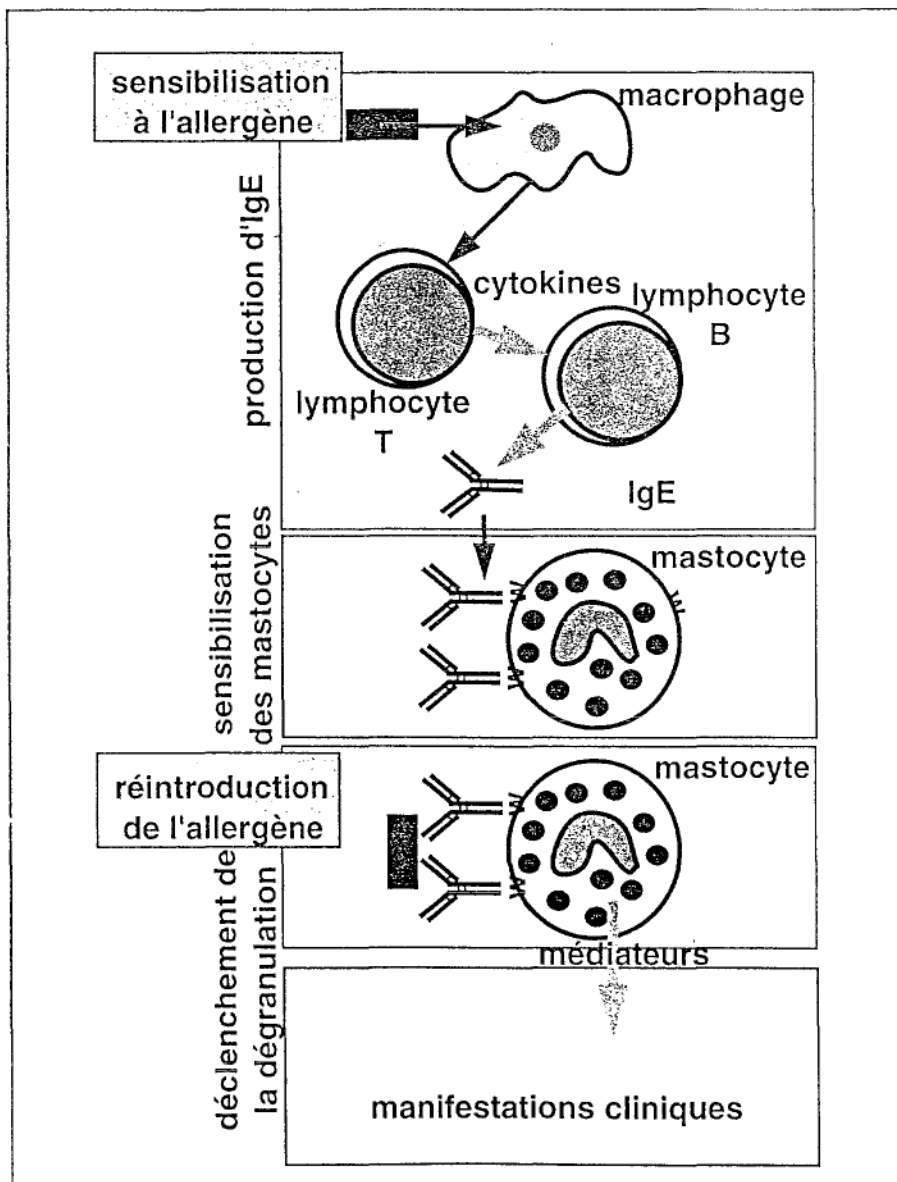
5.3 Réponse allergique.

Les réactions de type I faisant intervenir des IgE ne sont pas dominantes durant la première année de vie mais elles le deviennent lorsque l'enfant grandit et lorsque s'associent des manifestations générales (anaphylaxie) ou cutanées (urticaire, dermatite atopique).(1)

5.3.1 Hypersensibilité de type I :

Après sensibilisation de l'allergène qui est reconnu de manière spécifique par les fragments Fab des IgE liés aux récepteurs de haute affinité $Fc\epsilon R1$ présents à la surface des mastocytes et des basophiles, il y a formation de ponts avec les molécules d'IgE adjacentes, ce qui déclenche un processus de libération d'histamine et, ou la formation d'acide arachidonique précurseur de prostaglandines et de leucotriènes. Ces réactions se voient chez les nourrissons atopiques.(4)

FigII-5. Schéma de la sensibilisation à l'allergène et du 2ème contact avec l'allergène.(72)



5.3.2 Hypersensibilité à complexes immuns : type III

Il y a formation de complexes Ag-Ac circulants qui fixent le complément, il s'en suit une activation de la chaîne catabolique du complément.

Les patients allergiques au lait ont à la fois des complexes immuns à IgE et à IgG. Ces complexes peuvent lier C1q et activer le complément, entraînant des symptômes cliniques.(4)

5.3.3 Hypersensibilité retardée : type IV

Il s'agit de LT qui deviennent sensibles et répondent à l'Ag spécifique par la libération de lymphokines. Celles-ci attirent et activent des macrophages qui libèrent à leur tour des médiateurs de l'inflammation.(21)

5.4 Processus inflammatoire.

La libération d'histamine pourrait être liée à l'activation des mastocytes muqueux et s'accompagner de la libération de protéases. Au cours des processus inflammatoires intestinaux, la libération de PAF est suffisante pour que ce médiateur puisse être dosé dans les selles. L'action du PAF sur la motricité intestinale, partiellement relayée par les radicaux libres et les PGE₂ est en partie responsable de l'accélération des phénomènes moteurs au cours de la diarrhée.(1)

5.5 Processus sécrétoire.

Il existe de profondes interactions entre les cellules immunitaires digestives et les entérocytes. De même, il existe une augmentation de la production de mucine par les cellules caliciformes au cours de

l'anaphylaxie intestinale : la décharge d'histamine par les mastocytes médiés par les IgE augmentent la libération de mucine par les cellules caliciformes.(1)

5.6 Processus cytotoxiques.

Les LT intestinaux produisent au cours de l'inflammation, de l'interferon gamma qui module l'expression des Ag de membrane ainsi que les récepteurs des IgA et des IgM sur la membrane apicale des entérocytes.

La libération des cytokines telles que TNF alpha et IFN gamma par la stimulation de LT exerce un effet cytotoxique sur des cellules épithéliales intestinales en culture. Il semblerait que l'activation lymphocytaire pourrait être responsable des lésions histologiques de l'allergie alimentaire.(1)

5.7 Système IgE- mastocytes.

Les lymphocytes B à IgE et les mastocytes dans la muqueuse digestive sont retrouvés dès le troisième mois de la vie foetale, et leur nombre augmente ensuite progressivement pour atteindre le taux adulte.

Il existe certainement, dans le tube digestif, une réponse à IgE physiologique prouvée par la présence de 1 à 5% de plasmocytes à IgE dans la lamina propria du sujet normal. Il semble que les LB porteurs d'IgA et d'IgE membranaires puissent se transformer en lymphocytes, puis en plasmocytes à IgE après stimulation allergénique. Ces IgE se fixent sur des mastocytes relativement résistants à la dégranulation et libérant leurs médiateurs de manière très mesurée. Les éosinophiles

ainsi mobilisés contribueraient à l'élimination des macromolécules alimentaires, mais aussi peut-être à altérer la muqueuse par leurs agents pro-inflammatoires. Les facteurs génétiques qui régulent la synthèse des IgE sont sans doute capables d'augmenter la réponse IgE vis-à-vis des antigènes alimentaires, comme ils le font vis-à-vis des pneumallergènes. Des IgG interviendraient dans l'allergie aux PLV lorsque les IgE sont peu abondantes. Les IgG4 spécifiques des PLV ont été détectées, chez des enfants de familles atopiques, dès le 3ème mois de vie. Elles atteignent un maximum vers la 3ème année, puis déclinent pendant les 2 années suivantes.

Pendant la traversée du tube digestif et par suite de la digestion, des sites antigéniques peuvent disparaître ou au contraire se révéler et réagir avec les IgE mastocytaires des couches plus profondes de la paroi.(6)

6. FACTEURS FAVORISANT L'ALLERGIE ALIMENTAIRE.

6.1 Le terrain :

L'allergie de type I n'est cliniquement expressive que si deux conditions sont réunies :

- _ une prédisposition familiale
- _ une exposition qualitativement et quantitativement

suffisante à l'allergène sensibilisant.(29)

Antécédents familiaux	Risque
2 parents allergiques	40-60%
2 parents allergiques avec les mêmes manifestations	50-80%
1 seul parent allergique	20-40%
1 membre de la fraterie allergique	25-35%

Les sujets atopiques ont une programmation génétique à élaborer une grande quantité d'IgE et déclenchent facilement une réaction allergique à IgE spécifique.(14)

Environ 1/3 des enfants avec une entéropathie aux PLV peuvent avoir une maladie atopique.(15)

6.2 L'Age.

L'âge est un facteur prédisposant majeur des entéropathies sensibles aux PLV. Celles-ci n'affectent que les enfants de moins de six mois et le diagnostic survient avant l'âge de deux ans.(15)

6.3 L'immaturité de la muqueuse intestinale.

Elle semble être un des facteurs à cet âge, quoique ces désordres aient été décrits chez l'adulte.

Ces enfants ont une muqueuse plus fine par rapport aux enfants normaux et aux enfants qui ont acquis une tolérance orale. Il semblerait que l'entérocyte immature ait une capacité réduite à répondre aux agressions.(15)

Ainsi, la barrière muqueuse serait plus perméable aux macromolécules.

Cette hyperperméabilité semble maximum au cours de la première année et particulièrement chez le prématuré pour la BLG et la BSA.

Cependant ce facteur reste discutable dans l'importance qu'on lui attribue car la maturation intestinale précède en effet la naissance et chez le nouveau-né à terme, il n'existe qu'une relative hyperperméabilité pendant les trois ou quatre premiers jours de vie et la perméabilité est normale au septième jour.(6)

6.4 L'étanchéité de la muqueuse intestinale.

L'âge et les variations génétiques peuvent déterminer le manque d'étanchéité de l'épithélium intestinal. Les solutions lumineuses hypertoniques peuvent augmenter la perméabilité de l'intestin de grosseur moyenne ou augmenter la perméabilité aux macromolécules en ouvrant les jonctions perméables entre les cellules épithéliales.(4)

L'hyperperméabilité est toujours secondaire à la réaction allergique. Il apparaît que chez l'enfant allergique au lait de vache, la perméabilité est normale si le lait est supprimé de l'alimentation.

La libération des médiateurs, lors de la dégranulation des mastocytes du tube digestif constatée histologiquement chez l'enfant au cours de l'allergie aux PLV, peut facilement expliquer l'augmentation locale de la perméabilité vasculaire, l'hyperproduction de mucus, la contraction des fibres musculaires lisses, la stimulation des fibres de la sensibilité à la douleur, le recrutement de cellules inflammatoires, et surtout la facilitation du passage des macromolécules à travers l'épithélium.

Ce passage permet aux allergènes alimentaires de gagner d'autres organes cibles, d'y provoquer une dégranulation mastocytaire, et éventuellement d'y déclencher des phénomènes d'hypersensibilité non réaginique.(6)

6.5 Les lésions digestives.

L'entéropathie sensible aux aliments est associée à une muqueuse du grêle anormale et peut apparaître comme un événement primaire ou comme la conséquence d'un phénomène déclenchant, tel qu'un épisode de gastroentérite aiguë. En effet, celle-ci peut entraîner des lésions au niveau de la muqueuse digestive et être associée à une augmentation de

la perméabilité antigénique. La sensibilisation induite maintient ensuite les dommages de la muqueuse.(26)

Une gastroentérite aigüe pourrait masquer une allergie au LV. L'enfant aurait pour des raisons inconnues déjà acquis l'allergie au LV qui ne se manifeste cliniquement qu'au moment de l'épisode de gastroentérite.(15)

Ainsi, les nourrissons avec une allergie aux PLV ayant des lésions au niveau de l'intestin acquièrent une hypersensibilité clinique à d'autres protéines utilisées dans leur alimentation : des réactions au soja, à l'oeuf, à l'agneau et au poulet ont été décrites.(13)

6.6 Le déficit immunitaire.

Des cas d'immunodéficience ont été rapportés chez le nourrisson, mais celle-ci est transitoire et pourrait être due à une fonction immature. Le déficit transitoire en IgA prédisposant les enfants de moins de un an à l'allergie au LV reste une théorie. De récentes études par la technique Elispot montrent que le taux de cellules sécrétrices d'IgA circulants est bas au moment du diagnostic et augmente quand la tolérance est acquise.

Une malnutrition pourrait endommager l'expression des IgA et de l'immunité cellulaire.

Ainsi une diminution de la production des IgAs ou une altération de leur pouvoir bloquant serait un élément favorisant la sensibilisation.

Une hypothèse non confirmée évoquait la possibilité d'un déficit de l'immunorégulation assurée par les cellules T et associant une insuffisance de la réponse IgA et un excès de la synthèse des IgE.

Un déficit complet en IgAs n'a jamais été prouvé au cours d'une allergie alimentaire.(6-15)

6.7 Le modèle d'alimentation.

L'alimentation au biberon précoce est certainement un facteur de risque d'entéropathie aux PLV. Des études montrent qu'un enfant qui n'est pas nourris au LV durant le premier âge a une incidence plus basse d'allergie.(15) La première semaine semble être la période critique pour le développement des manifestations aux PLV. La prise précoce néonatale de protéines étrangères apparaît être un facteur important de sensibilisation et de manifestation allergique.(73)

Pourtant il existe une utilisation plus courante des aliments lactés diététiques "maternisés". Malgré leur composition modifiée se rapprochant du lait humain, des intolérances sont observées fréquemment, du fait de la présence de molécules allergisantes tel que la BLG.(14)

6.8 La chimie.

La formation de résidus pyroglutamyl par cyclisation du glutamine N terminal réduit la digestibilité des peptides et peut promouvoir leur entrée dans la circulation. De même, les protéines avec un contenu élevé en proline sont souvent impliquées dans les allergies alimentaires. C'est le cas de la caséine.

Le traitement à la chaleur peut causer la formation de liaisons covalentes intra et inter-moléculaires qui peuvent être particulièrement résistantes à l'hydrolyse enzymatique. Les allergènes et les produits issus du traitement à la chaleur peuvent agir comme des inhibiteurs des peptidases.(4)

6.9 Dose et fréquence d'administration de l'antigène.

Les petites quantités sont plus vraisemblablement sensibilisantes que les grandes quantités.

Une exposition à de faibles doses intermittentes d'une formule lactée chez des nourrissons allaités est corrélée à une augmentation de production d'IgE. Par contre, une exposition continue à hautes doses induit la production d'IgG au lieu d'IgE.

Certains auteurs ont montré qu'une dose faible de LV (BLG totale équivalente à 0,3-6mg) prise avant l'allaitement était corrélée avec un risque élevé de sensibilisation dans une population à risque.(45)

De très faibles doses d'antigènes alimentaires amenées soit par la voie transplacentaire en fin de grossesse, soit par le lait maternel peuvent conduire à des sensibilisations. Il semble que les quantités d'allergènes alimentaires transmises par le lait maternel soient de l'ordre du microgramme par litre. Selon les circonstances, de telles quantités pourraient être considérées comme protectrices aussi bien que comme sensibilisantes.(6)

6.10 Conclusion.

L'allergie aux PLV est âge dépendant, survenant durant la première année de vie. La majorité des enfants deviennent tolérants généralement avant l'âge de 7 ans. Ce changement peut dépendre en partie du développement du système immunitaire local produisant des IgA spécifiques de l'antigène.

Cependant l'immatunité seule ne suffit pas à expliquer une IPLV, toute atteinte à l'intégrité de la barrière est un facteur prédisposant en dehors d'une histoire familiale d'atopie.

7. TOLERANCE ORALE.

La tolérance orale est un terme utilisé pour indiquer que l'ingestion d'un antigène spécifique n'entraîne aucune réponse systémique.(45) Il s'agit d'un phénomène complexe : au niveau de l'épithélium, les IgAs exercent leur activité d'exclusion antigénique, élément probablement important de la tolérance alimentaire. Les IgA inhiberaient ainsi l'absorption de microorganismes, des antigènes et des toxines en formant avec eux des immuns complexes qui restent dans la lumière intestinale ou sont "trappés" dans le mucus, empêchant leur absorption.

Ainsi les patients porteurs d'un déficit sélectif en IgA présentent des immuns complexes circulants et des anticorps précipitants envers les protéines bovines. Chez ces patients, l'ingestion de lait déclenche l'apparition d'immuns complexes selon une cinétique qui semble comporter 2 pics, le 1er 30 à 60 minutes et le 2nd 120 à 130 minutes après l'ingestion.

Les cellules T Suppresseurs venant des plaques de Peyer joueraient un rôle important dans l'inhibition de la réponse immunitaire. Cependant, il semble qu'un autre mécanisme tel qu'une anergie lymphocytaire puisse également être impliquée. Des sous-classes de LT présentant un phénotype suppresseur pourrait se développer dans la muqueuse digestive après l'irruption d'un Ag et réagir sur l'induction ou la maintenance de la suppression immunitaire.(1)

La survenue de la tolérance chez un enfant IgE sensible à réaction immédiate s'accompagnerait d'une chute significative des niveaux de réactivité aux tests cutanés au LV. Les patients avec une hypersensibilité de type immédiate aux PLV dont la maladie persiste

plus de deux ans ont une plus sévère dysrégulation de la synthèse d'IgE aux PLV dès le début de la maladie.(28)

La plupart des nourrissons allergiques aux PLV deviennent tolérants durant l'enfance. Le type d'allergie intestinale retardée se termine généralement avant l'âge de deux ans. L'allergie au LV médiée par les IgE causant le plus de symptômes cutanés disparaît plus lentement.(13)

Chapitre III

LES MANIFESTATIONS
CLINIQUES

III.LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Dans 10% des cas, les symptômes apparaissent quelques minutes à deux heures suivant l'ingestion de lait.

Dans 30% des cas, ils surviennent dans les premières vingt-quatre heures.

Dans 75 à 100% des cas, ils apparaissent avant les trois mois.

Les premiers symptômes apparaissent habituellement au cours des trois ou quatre semaines qui succèdent à une alimentation artificielle que celle-ci ait été instituée dès la naissance ou après un allaitement maternel de durée variable.(29-42)

ALLERGIE ALIMENTAIRE DE TYPE I.

Elle survient quelques minutes à une ou deux heures après la prise de faibles quantités de lait.

Les IgE spécifiques sont fréquemment présents dans les réactions immédiates et habituellement absents des désordres entéro-pathiques chroniques. Les symptômes extradi-gestifs sont caractérisés par une fréquence élevée d'atopie familiale et d'IgE spécifiques avec une augmentation significative du taux sérique d'IgE totale.(20)

La première ingestion de lait de vache provoque la production d'anticorps (IgE ou réagines). Ces anticorps se fixent ensuite à la surface des mastocytes et des basophiles. Ainsi lors du deuxième contact avec l'allergène, celui-ci est capté par les IgE fixés sur les cellules, il se produit une réaction Ag-Ac qui conduit à la dégranulation des mastocytes, libérant les médiateurs chimiques comme l'histamine.(14)

Ces réactions réagiques se traduisent parfois par :

- _ urticaire généralisé
- _ oedème de Quincke
- _ choc avec collapsus
- _ rhinite, bronchospasme
- _ douleur abdominale, diarrhée, vomissement.

ALLERGIE DE TYPE III.

Les symptômes surviennent quelques heures à quelques jours après le contact avec de plus grande quantité d'allergène et se font par l'intermédiaire de complexes immuns avec présence d'IgG et d'IgM.

On trouve :

- _ syndrome de Heiner (pneumopathie chronique avec hémosidérose et hémoptysie) ;
- _ gastrite hémorragique, diarrhée chronique ou colite.

Les taux d'IgE est peu élevé et les tests sont inconstamment positifs.(29)

ALLERGIE DE TYPE IV.

Les symptômes apparaissent un à deux jours après l'interaction entre l'Ag et LT sensibilisés, entraînant dans l'épithélium des lésions d'entéropathie et une atrophie villositaire.(29)

1. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES.

Elles sont de beaucoup les plus fréquentes, voire quasi constantes car retrouvées dans 84 à 100% des cas.

1.1 La diarrhée.

Elle est le symptôme le plus fréquent. Une intolérance aux PLV peut se révéler comme une diarrhée aiguë explosive ou une diarrhée sanglante dans le cadre d'une colite au lait de vache.(17)

1.2 Les colites.

Elles sont caractérisées par une diarrhée sanglante et glaireuse. Contrairement aux entéropathies aux PLV, c'est le gros intestin qui est touché. Cette situation est rare et diffère des colites ulcératives classiques par la préservation de l'architecture des cryptes de la muqueuse et par l'absence de déplétion des cellules à mucus.

La lamina propria est infiltrée d'éosinophiles et de cellules plasmiques. Ces enfants répondent bien au régime d'exclusion antigénique ou au régime de leur mère quand ils sont allaités.(9-64)

1.3 Les vomissements.

Ils surviennent généralement dans l'heure qui suit la prise de lait. Une authentique intolérance aux PLV peut se révéler, soit par un vomissement aigu, explosif (au moment du sevrage), soit par des vomissements chroniques, accompagnés parfois d'autres signes d'intolérance et existant depuis le sevrage.(17)

1.4 Tableau aigü.

Les vomissements surviennent dans l'heure qui suit l'ingestion de lait, suivit d'une émission de selles liquides.

Etat de choc avec collapsus, pâleur, cyanose péribuccale ou hypotonie et troubles de la conscience. Cet état survient préférentiellement lors de la réintroduction du lait de vache après une abstinence de plusieurs jours. Son évolution est favorable et les signes disparaissent sous l'effet d'un traitement symptomatique et dans tous les cas avec la suppression du lait.(14-29)

1.5 L'anaphylaxie gastrointestinale.

C'est une forme médiée par IgE qui est souvent accompagnée de manifestations allergiques d'autres organes cibles. Les symptômes surviennent généralement dans les deux heures qui suivent l'ingestion de l'allergène alimentaire et consistent en nausées, douleurs abdominales, crampes, vomissements ou diarrhée ou une combinaison de tous.

Chez les enfants avec une dermatite atopique et une allergie alimentaire, l'ingestion fréquente de l'allergène alimentaire apparaît induire une désensibilisation partielle des mastocytes gastrointestinaux, provoquant des symptômes moins prononcés.(39)

1.6 La gastroentérite aigüe au lait de vache.

Elle est caractérisée par des vomissements sévères, une diarrhée importante, parfois sanglante avec perte de protéines et fréquemment de la fièvre. Elle n'apparaît, le plus souvent, qu'après plusieurs heures ou jours après l'ingestion de lait ou même d'un aliment de remplacement au soja.

La biopsie montre une atrophie villositaire partielle ou totale, des infiltrats lymphocytaires ou éosinophiliques. Mais ces lésions peuvent être en plaques et échapper ainsi à la biopsie. L'association à un déficit en lactase a été signalé.(6)

1.7 Forme chronique.

Un syndrome de malabsorption globale avec des lésions histologiques de la muqueuse à type d'atrophie villositaire partielle s'installe en quelques semaines.(14)

Le dommage de la muqueuse se traduit par des diarrhées, une anorexie, des météorismes abdominaux et une rupture de la courbe de croissance.(29)

1.8 La gastroentéropathie allergique éosinophilique.

Elle est caractérisée par l'infiltration des parois intestinales et gastriques d'éosinophiles, par l'absence de vasculite et présence fréquente d'éosinophiles périphériques. Ces patients ont communément des nausées, des vomissements post-prandiaux, des douleurs abdominales, des diarrhées, une stéatorrhée occasionnelle, une rupture de la courbe de croissance.(39)

1.9 La colique infantile.

Elle est caractérisée par des pleurs inconsolables, une distention abdominale, des excès de gaz, le bébé garde ses jambes levées. Ces séquences surviennent souvent dans la soirée et concernent peut-être un enfant sur huit. Il semblerait que un tiers des nourrissons nourris au sein atteint de colique serait soulagé si la mère évitait le lait de vache.

Il n'y a aucune preuve directe que les coliques soient liées à une réaction immunitaire mais on a observé que beaucoup d'enfants ayant une entéropathie sensible au lait de vache souffraient à l'origine de coliques.(39-64)

1.10 Autres manifestations.

- _ Tendance à l'ileus paralytique ;
- _ Entéropathie exsudative prédominante avec hypoalbuminurie majeure responsable d'oedèmes périphériques ;
- _ Anémie microcytaire profonde isolée chez l'enfant de trois à douze mois et cédant au retrait des PLV ;
- _ Constipation, stomatite, oedème des lèvres ;(29)
- _ Méthémoglobinémie secondaire à l'inflammation de la muqueuse et transitoire.(30)

2.MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES.

Elles sont observées dans 25 à 50% des cas, leur authenticité est liée à leur disparition lors de la suppression du lait de vache.(42)

2.1 Le choc anaphylactique.

Il est peu fréquent mais il peut être mortel. Il a parfois été évoqué à l'origine d'une mort subite inexpliquée.

Il associe un collapsus avec pâleur extrême à des douleurs thoraco-abdominales, des vomissements, des diarrhées sanglantes, parfois d'un urticaire, d'un oedème laryngé ou de bronchospasme.

Son déclenchement pourrait être favorisé par la prise simultanée de l'allergène et d'aspirine, peut-être du fait de l'hyperperméabilité de la muqueuse gastrique induite par ce médicament.(6-14)

2.2 Manifestations cutanées.

La peau est un organe cible fréquent dans les réactions d'hypersensibilité alimentaire médiées par IgE. L'ingestion d'un allergène alimentaire peut conduire à une crise rapide de symptômes cutanés ou peut aggraver des conditions chroniques.(39)

Les signes cutanés sont retrouvés dans environ 40% des cas.(42)

2.2.1 L'eczéma.

Les lésions touchent les joues, le front, la région inguinale, les fesses, d'aspect érythémato-vésiculeux associées à un prurit souvent féroce.(14-23) Il est exceptionnel qu'un eczéma du nourrisson disparaisse par la seule suppression du lait de vache, par contre , la réintroduction trop précoce du lait de vache peut déclencher une poussée des lésions cutanées.(42)

2.2.2 La dermatite atopique.

C'est une forme d'eczéma qui généralement commence très tôt dans l'enfance, la dermatite atopique est caractérisée par une distribution typique, un prurit extrême, avec des rechutes chroniques et est associée à de l'asthme et de la rhinite allergique.

La réaction cutanée se développe dans les minutes à deux heures qui suivent la provocation chez 75% des patients avec des résultats positifs.(39)

2.2.3 L'urticaire.

L'urticaire est le signe cutané le plus fréquent. Chez le nourrisson sa survenue en dehors de toute prise médicamenteuse doit faire soupçonner une IPLV. Il arrive que ses premiers signes apparaissent autour de la bouche dès le contact avec la tétine du biberon de lait.(42)

2.2.4 L'angiooedème.

L'angiooedème accompagne souvent l'urticaire, il peut se traduire par un gonflement localisé, à la différence de l'oedème de Quincke.

Urticaire et angiooedème sont parmi les symptômes les plus communs de l'allergie alimentaire et surviennent quelques secondes à quelques minutes après l'ingestion de l'allergène responsable.(39)

Les lésions dermatologiques sont associées à des formes digestives dans 10 à 15% des cas.(29)

2.3 Manifestations ORL.

Elles sont rares et généralement transitoires, elles sont caractérisées par des rhinites, des gênes respiratoires, des toux spasmodiques, des dyspnées asthmatiformes, des bronchospasmes, des coryzas, des otites séreuses de l'oreille moyenne.(10-14)

Elles sont pour la plupart IgE dépendante et surviennent en quelques minutes à deux heures après l'ingestion de l'allergène.

Il est indispensable chez un nourrisson souffrant d'obstruction nasale chronique, d'éternuements fréquents ou de quintes de toux, voire de laryngites à répétition, de rechercher une sensibilisation aux PLV.(10)

Des signes auscultatoires évoquant une bronchopathie dyspnéisante doit faire penser au syndrome de Heiner. Il a été décrit chez des enfants de moins de deux ans, il comporte des infiltrats pulmonaires à rechutes, évocateurs d'une hémosidérose pulmonaire. Des signes gastrointestinaux sont associés à l'anémie férriprive habituelle, ainsi que de multiples précipitines anti-protéines de lait de vache. Dans la plupart des cas, tous les signes disparaissent après la suppression du lait de vache.(6)

Beaucoup de données scientifiques suggèrent, toutefois, que les allergènes alimentaires sont rarement les principaux facteurs dans la rhinoconjonctivite chronique et dans l'asthme.(39)

3. AUTRES MANIFESTATIONS.

3.1 Symptôme neurologique.

On observe un syndrome "tension-fatigue" se traduisant par une anxiété, une irritabilité, des céphalées intermittentes, des douleurs abdominales et musculaires, une pâleur, combinées à des manifestations respiratoires et digestives, des troubles du comportement et une énurésie.

La perturbation du sommeil pourrait être liée à un inconfort physique et à des changements dans le métabolisme du SNC. La suppression du lait améliore ce problème qui ne semble pas être du à une réaction réaginique.(29-31)

3.2 Formes associées.

Des associations exceptionnelles ont été rapportées avec un syndrome néphrotique ou avec une entérocolite nécrosante.(29-42)

Une possible association de l'allergie aux PLV avec le diabète insulino-dépendant chez des enfants génétiquement prédisposés a été soulevée.(42)

Chapître IV

DIAGNOSTIC DE
L'INTOLERANCE AUX
PROTEINES DU LAIT DE
VACHE

IV. DIAGNOSTIC DE L'INTOLERANCE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE.

Dans la plupart des cas le diagnostic est facile, les principales difficultés se rencontrent lorsque l'allergie aux PLV se traduit par des manifestations extra-digestives.(42)

Une classification des patients selon la nature et les cinétiques d'apparition des symptômes après l'ingestion du LV permet d'y voir un peu plus clair dans les mécanismes immunologiques impliqués et mis en valeur par les différents tests diagnostics immunologiques.(66)

Classification des réactions allergiques aux PLV : (66)

Type	Symptômes	Prick test	IgE total	IgE spé
Réactions immédiates (45 min après la provocation au LV)	éruption cutanée vomissement toux, rhinite	+ + +	+ + +	+ ou -
Réactions prolongées (45 à 20h après la provocation)	Pâleur vomissement diarrhée irritation rupture de la croissance collapsus	-	normal	-
Réactions retardées (> 20h après la provocation)	diarrhée symptômes respiratoires eczéma(DA)	+ ou - (DA)	normal ou + + + (DA)	- ou + + + (DA)

DA, Dermatite atopique.

Le diagnostic est basé sur l'histoire familiale, l'examen physique et les divers tests in vitro et in vivo. Le test de provocation en double aveugle avec placebo contrôle est considéré comme le "gold standard", dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.(5)

1. INTERROGATOIRE.

Il est nécessaire pour dépister un terrain allergique de se pencher sur les antécédents familiaux et de prendre en compte les faits rapportés par les parents.

La possibilité d'un délai de plusieurs heures entre les manifestations et l'ingestion, l'accident survenant inopinément lors de la consommation d'un aliment jusque là bien toléré, l'influence possible de la quantité ingérée constituent autant de risques d'erreurs.(6)

Le terrain atopique des parents est à prendre en compte car il augmente le risque d'atopie pour les enfants de 20%.(10)

Les antécédents d'atopie sont retrouvés pour une seule lignée, maternelle ou paternelle, dans 65% des cas, pour les deux lignées entre 25 et 35% des cas.(36)

Pour le nourrisson, les difficultés pour trouver l'aliment responsable sont simplifiées puisque son alimentation est essentiellement constituée de lait. Il faudra tenir compte de la relation chronologique entre la prise du biberon, le déclenchement des symptômes cliniques et de la répétition de ceux-ci après chaque biberon ou après un test de provocation.(14)

2. DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE.

2.1 Recherche d'une hyperéosinophilie.

En dépit de son caractère non spécifique, l'hyperéosinophilie reste un des plus sérieux indices du terrain atopique et plus précisément de toute réaction inflammatoire impliquant le système IgE-mastocyte ou IgE-polynucléaire basophile.

On peut la rechercher dans le sang circulant, dans les sécrétions nasales ou dans les sécrétions bronchiques.

La limite supérieure normale est donnée à 250/mm.(37)

2.2 Dosage des IgE sériques totales.

Des taux élevés d'IgE totales et spécifiques, chez des enfants, sont le signe d'une maladie atopique.(38)

2.2.1 PRIST (Paper Radio Immunologic Sorbent Test)

Les anti-IgE sont fixées sur un disque de cellulose et vont se lier aux IgE sériques. Dans un deuxième temps, des anti-IgE marquées vont se fixer proportionnellement au nombre de complexes cellulose-anti-IgE-IgE.

En comparant à des courbes étalons, on peut apprécier des concentrations de l'ordre de 0,5 UI/ml.(37)

Un taux d'IgE T élevé ne peut à lui seul être la preuve d'une allergie aux PLV. Néanmoins, leur détermination précoce chez les nouveaux-nés et les nourrissons peut avoir une grande importance pratique pour la prévention des maladies atopiques en générale et pour l'IPLV en particulier.

Chez l'individu allergique, la concentration en IgE sérique est de 6 à 10 fois plus importante que celle d'un individu normal.

Les IgE sériques sont normalement à l'état de trace dans le sang du cordon ($< 0,5$ UI/ml), puis elles augmentent progressivement avec l'âge, au fur et à mesure des sollicitations allergéniques pour atteindre la valeur adulte vers 10-15 ans.

Chez les enfants de famille atopique, le taux des IgE sériques totales dans le sang du cordon traduisent une prédisposition aux allergies. Les IgE maternelles ne traversant pas le placenta, les IgE présents dans le sang du cordon sont d'origine foetale et traduisent une sensibilisation in utéro.

Chez les enfants avec un antécédent d'allergie maternelle et un taux d'IgE cordonales supérieur à 1UI/ml, 80% développe des symptômes allergiques.

Ce test, utilisé dans le dépistage des nourrissons à risque, oriente le diagnostic, mais ne reflète pas la quantité d'IgE de l'organisme.

D'autre part, le taux d'IgE s'élève dans certaines conditions :

- _ une mère qui fume ou qui a subit un traitement durant sa grossesse avec de la progestérone ou avec un bétamimétique ;
- _ après une infection virale ou bactérienne.(29-38-68)

Le dosage des IgE sériques n'a qu'un intérêt limité, car leur taux est fréquemment au voisinage des limites supérieures de la normale.(6)

2.3 Dosage des IgE spécifiques :

2.3.1 RAST (Radio Allergo Sorbent Test)

L'allergène est fixé sur une rondelle de cellulose et ce support est mis en contact avec du sérum à étudier, permettant la réaction entre l'allergène et l'IgE spécifique éventuellement présente.

On marque ensuite le complexe support-Ag-Ac par un anticorps anti-IgE radioactif dont l'excès est éliminé. La radioactivité résiduelle mesurée est proportionnelle au nombre de molécules d'Ac fixées sur le support.

Les résultats sont exprimés en PRU/ml ou en classe :

- _ classe 0 : inférieure à 0,35 PRU
- _ classe 1 : de 0,35 à 0,70 PRU
- _ classe 2 : de 0,70 à 3,50 PRU
- _ classe 3 : de 3,5 à 17,5 PRU
- _ classe 4 : supérieure à 17,5 PRU

On trouve des IgE spécifiques contre les PLV chez la majorité des enfants souffrant de dermatite atopique et d'allergie aux PLV. Cependant, chez les enfants ayant des réactions semi-tardives ou retardées, surtout chez ceux dont les symptômes restent strictement intestinaux, les RASTS sont négatifs pour la plupart.

Un RAST positif n'est pas la preuve d'une allergie aux PLV.

Le RAST est généralement corrélé avec des tests cutanés comme le Prick test.(29-37-68)

Cette recherche des IgE spécifiques par un test comme le RAST présente surtout un intérêt quand les tests cutanés risquent d'être dangereux, ou surtout en cas de dermatite étendue. Moins sensible que le test cutané, cette méthode présente un risque de faux positifs.

De plus, il n'est pas rare de voir la persistance de la positivité longtemps après l'induction d'une tolérance.(6)

2.3.2 TDBH (Test de Dégranulation des Basophiles Humains)

Il consiste à évaluer les IgE spécifiques fixées sur les polynucléaires basophiles en présence de l'antigène spécifique in vitro.

Le TDBH est positif lorsque le pourcentage de dégranulation des PB est supérieur ou égal à 50%. La lecture et l'interprétation sont difficiles, c'est pourquoi ce test est peu utilisé en pratique. Ces tests ont une moins bonne corrélation avec les tests cutanés et ne sont guère positifs qu'en cas d'histoire clinique très évocatrice et de tests cutanés positifs.(6-29)

2.4 Détection quantitative d'IgE totales et d'IgE spécifiques par bandelettes immunodot.

Il s'agit d'une nouvelle technique de détermination des IgE totales et spécifiques, sous la forme de tests immunodot sur bandelettes de nitrocellulose.

Ces bandelettes sont préparées à l'avance à partir d'IgE standards, d'anticorps monoclonaux anti-IgE ou de divers allergènes, elles sont utilisables pour une durée de douze mois au moins lorsque conservées à 4°C et à l'abri de l'humidité.

Du fait de sa simplicité, le système immunodot est d'un intérêt particulier pour déterminer les IgE dans le sang du cordon, pour la détection précoce des enfants à constitution atopique.

Le test IgE totale donne des résultats fiables dans la zone de 0,5 à 20 UI/ml. Le test montre une excellente corrélation avec le test IgE totale PRIST pour la zone de 10-400 UI/ml.

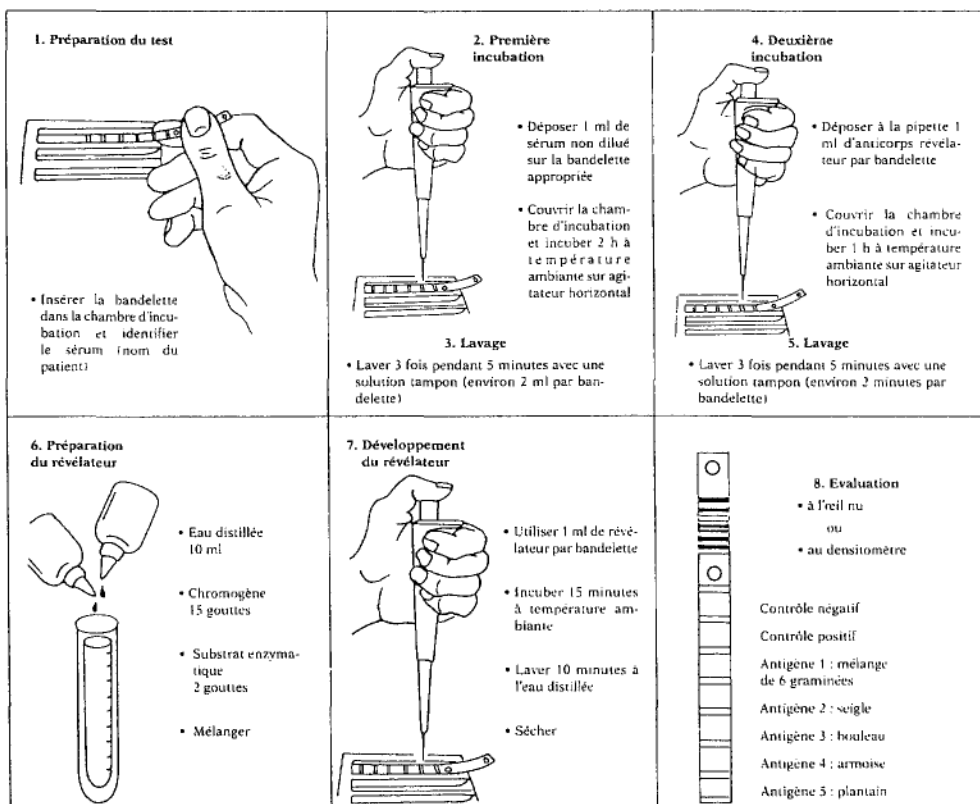
Dans le sang du cordon, le test immunodot montre un plus grand nombre de sérums avec un taux supérieur à 1 UI/ml que le test PRIST Ultra Low, du fait qu'il détecte également les IgE complexées avec des IgG anti-IgE transmises au nourrisson par sa mère.

Ces anticorps sont capables de masquer la présence d'IgE dans la technique PRIST.

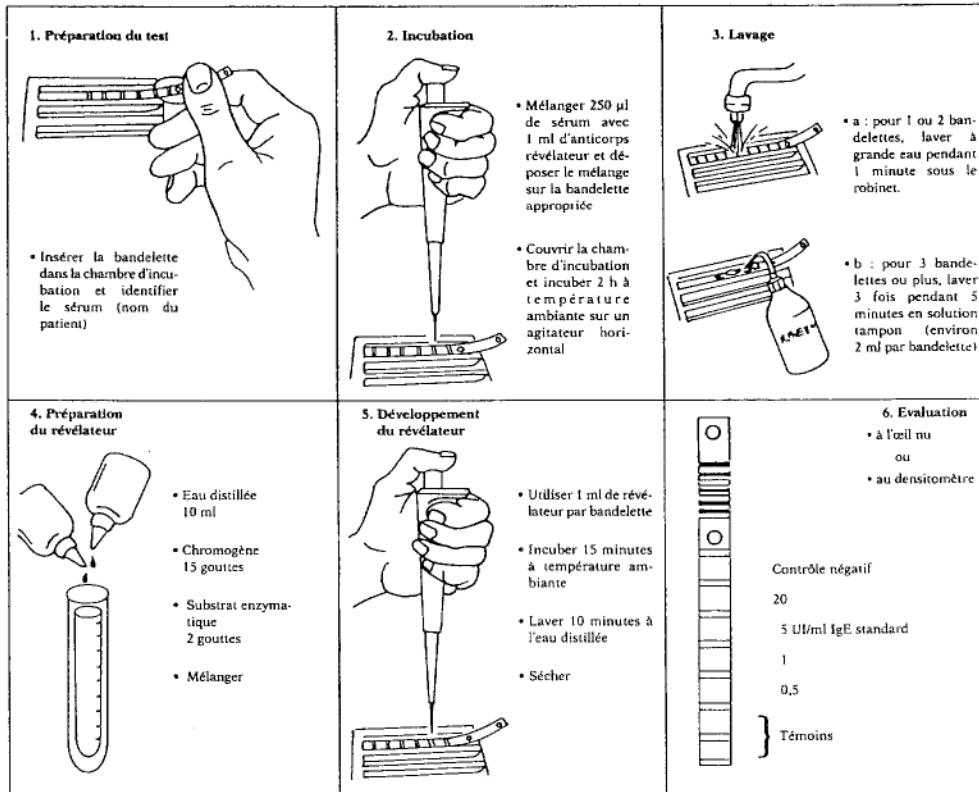
Les résultats, exprimés soit en unité (ERU/ml), soit en classe, montrent une bonne corrélation avec le RAST.

Il s'agit d'une technique peu coûteuse, rapide et permettant quoique non automatisée de tester 30-40 sérums.(35)

Fig IV-1. Schéma du mode d'emploi pour le test immunodot IgE Total. Pour les valeurs du sang du cordon (0,5-20 UI IgE/ml), la quantité de sérum pipetée est de 250 microlitres.(35)



FigIV-2 Schéma du mode d'emploi pour le test Immunodot IgE Spécifiques.(35)



2.5 Dosage des IgG spécifiques et de leurs sous-classes.

Leur dosage peut avoir un intérêt dans le diagnostic de l'allergie alimentaire, en cas de négativité de la recherche des IgE. La majeure partie des anticorps allergiques est représentée par la sous-classe IgE (95%), le reste appartient à la sous-classe IgG, principalement IgG4.

Les IgG4 totales et spécifiques peuvent être dosées par des méthodes immunoenzymatiques analogues au RAST ou de type ELISA en utilisant des anticorps monoclonaux anti-IgG4.

Dans le sang du cordon, environ 50% des nourrissons ont des IgG antiLV, sans doute transmises par la mère.

L'alimentation au LV est suivie d'une augmentation de ces IgG surtout chez les nourrissons recevant du LV dans les premiers jours après la

naissance, leur taux maximal est atteint à l'âge de trois mois, puis il décline doucement.(29-37-68)

2.6 TTL (Test de Transformation Lymphocytaire)

Il permet d'explorer l'immunité à médiation cellulaire. Il est basé sur la propriété des LT à stocker l'information immunologique après le premier contact avec l'antigène, et de se transformer en de grandes cellules blastiques quand ils sont cultivés en présence de l'antigène sensibilisant. On recueille le plasma riche en lymphocytes et on le répartit en quatre tubes.

- _ tube A : plasma + milieu de culture = témoin
- _ tube B : plasma + 2 gouttes de phytohémataglutinine
- _ tube C : plasma + ALA
- _ tube D : plasma + BLG

Le tube témoin étudie la capacité de transformation blastique spontanée du sujet. Le tube B permet de vérifier la réponse normale des lymphocytes à la phytohémataglutinine. La lecture des tubes C et D se fait après quatre jours d'incubation, soit en comptant au microscope le nombre de lymphoblastes rapporté au nombre total de lymphocytes, soit le plus souvent en mesurant automatiquement l'incorporation dans la culture lymphocytaire d'un précurseur marqué.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux du témoin (transformation très faible, inférieur à 2%) et à ceux du tube B (transformation importante pouvant atteindre 90%). Le test est positif si dans les tubes C et D le pourcentage de cellules blastiques est au moins deux fois supérieur au tube A.(14-37)

3. TESTS CUTANES.

Ils constituent une étape fondamentale dans l'exploration de l'enfant allergique. Les tests cutanés consistent à mettre en contact les mastocytes dermiques et le ou les allergènes suspectés. Leur utilisation se limite donc à l'hypersensibilité médiée par IgE, avec un risque plus important de faux positifs que de faux négatifs.(6-36)

3.1 PRICK TEST

Après avoir désinfecté la peau à l'alcool, on dépose une goutte de l'extrait allergénique dilué au 1/20 ou au 1/50 au niveau de la face antérieure de l'avant bras.

Puis à l'aide d'une aiguille standardisée, on pique à travers la goutte. Le test ne doit pas saigner.

La limite de positivité varie suivant les auteurs de 3 à 5 mm d'induration. Il faut en fait toujours comparer la réponse à celle d'un témoin négatif (diluant) et d'un témoin positif (histamine et / ou phosphate de codéine).

La corrélation entre le PRICK test et le RAST est excellente.(6-29-36)

Les prick-tests peuvent être utilisés avec le lait de vache, la caséine, la BLG et l'ALA. Ce n'est qu'en cas de négativité absolue que des tests intradermiques peuvent être réalisés à des dilutions de 1/1 000 puis de 1/100.(42)

4. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE.

L'intolérance aux protéines de lait de vache dans sa forme chronique peut induire une altération de la muqueuse. Ces lésions sont visibles en réalisant des biopsies au niveau duodéno-jéjunal avant la suppression des PLV de l'alimentation de l'enfant.

L'examen histologique se fait à la loupe binoculaire, ou au microscope électronique, on peut ainsi classer les lésions histologiques de la muqueuse selon six critères :

- _ aspect normal
- _ lésions minimales ; hauteur des villosités normale
- _ atrophie villositaire partielle ; hauteur des villosités réduites de type I, II, III
- _ atrophie villositaire subtotale.

Des lésions similaires sont retrouvées lors d'une diarrhée prolongée après une gastroentérite aiguë ou dans la maladie coeliaque.

Il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel entre une IPLV et une maladie coeliaque, les protéines de lait de vache peuvent causer des lésions muco-sévères indistinguables de la maladie coeliaque. Le contexte étiologique différent permettra de les différencier.

Une seconde biopsie pratiquée quelques mois après la suppression du lait permettra de vérifier l'amélioration ou la guérison des lésions initiales.(14-32)

5. TEST DE PROVOCATION ET D'EXCLUSION DES PLV.

Le but de cette méthode est de confirmer la culpabilité d'un aliment par leur élimination de l'alimentation de l'enfant suivie quelque temps plus tard de sa réintroduction.

5.1 Régime d'exclusion.

_ Première étape : pendant une à deux semaines l'enfant conserve son régime habituel. La nature et la quantité des aliments, la présence et le type des symptômes sont notés journalièrement.

_ Deuxième étape : l'exclusion de l'allergène est d'une durée de deux semaines minimum, la réintroduction ne pouvant se faire qu'après normalisation des fonctions digestives de l'enfant.

Un régime de substitution peut être installé, il varie suivant l'âge de l'enfant :

_ avant 3 mois : lait artificiel sans PLV ;

_ de 3 à 6 mois : même aliment lacté et farine de riz ;

_ de 6 à 2 ans : adjonction de compote de pommes, de poires, de carottes et de viande de mouton.

_ Dernière étape : réintroduction de l'aliment suspect chez le sujet à jeun. Le test doit être pratiqué en clinique ou à l'hôpital, surtout si une réaction à IgE est suspectée, et en présence d'un personnel entraîné et avec un équipement pour le traitement des chocs anaphylactiques.

On commence par une dose minime de lait puis on augmente progressivement la ration, en étant attentif aux signes cliniques pouvant

survenir. La réapparition des symptômes doit être suivie d'une nouvelle élimination qui, lorsqu'elle entraîne de nouveau leur disparition, confirme la responsabilité du lait de vache.

Certains auteurs préconisent une biopsie du grêle avant et après provocation, celle-ci permet de vérifier la disparition des lésions par le régime d'exclusion et de visualiser l'altération des villosités intestinales et l'augmentation significative des plasmocytes à IgE, moins de 24 heures après la réintroduction.(6-14-29-32-39)

5.2 Test de provocation.

Ce test de provocation réalisée en double aveugle avec un contrôle placebo est considéré comme le "gold standard". Les protocoles en double aveugle révèlent un haut taux de réponses symptomatiques au placebo dans certain groupe d'adultes, alors que cet effet placebo est rare chez l'enfant.(9-19)

Dans les études expérimentales, trois tests "gold standard" positifs sont demandés pour confirmer l'allergie au PLV.(13-20)

Le diagnostic est difficile à interpréter même si le test est positif, car une intolérance au lactose voit ses signes disparaître sous un régime sans lait, de plus une diarrhée peut être d'origine infectieuse. D'autre part, les signes cliniques peuvent être discrets et tardifs ou ne pas être les mêmes que lors de la première exposition à l'allergène.(14)

De plus une réponse positive à la provocation indique l'existence d'une réaction à l'aliment sans identifier le mécanisme sous-jacent.(19)

6. AUTRES TESTS.

6.1 Recherche d'une cytokine : TNF alpha

Des chercheurs de l'Inserm ont mis en évidence l'implication d'une cytokine, le TNF alpha, dans l'allergie au lait de vache. Ils ont enregistré chez les nourrissons allergiques des taux doublés par rapport aux autres bébés.(34)

6.2 Mesure du gamma interféron.

Ce test in vitro consiste à stimuler les cellules sanguines mononucléaires par BLG et de mesurer le gamma interféron ainsi libéré. Ce test a permis de montrer que les enfants avec une sensibilité immédiate ont une production de gamma interféron moindre par rapport à ceux qui développent des réactions retardées. Cependant ce test ne semble pas utile sur le plan du diagnostic clinique.(27)

6.3 Diagnostic par dénombrement des cellules duodénales IgE positives.

Ce dénombrement est effectué par immunofluorescence. Chez les patients allergiques, les cellules renfermant de l'IgE présentes dans la lamina propria de l'intestin apparaissent systématiquement en nombre très accru. Le dénombrement des cellules duodénales (et non de l'estomac) contenant de l'IgE, représente un moyen efficace pour diagnostiquer une allergie alimentaire chez des sujets exemptes de parasites intestinaux.(67)

Chapitre V

EVOLUTION NATURELLE DE
L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

V.EVOLUTION NATURELLE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE.

1. EN FONCTION DE L'ALIMENT.

L'intolérance aux PLV est habituellement considérée comme une allergie passagère : il est communément admis que la tolérance aux PLV est acquise à 9 mois dans 50% des cas et que la guérison définitive est obtenue dans 90% des cas à l'âge de un an.

Cependant l'IPLV ne doit pas toujours être considérée comme une pathologie transitoire. Il existe probablement 20 à 30% de formes rebelles surtout dans les IPLV de type I.(63)

De plus, l'acidité gastrique, l'activité protéolytique et la sécrétion de mucus dans le jéjunum deviennent matures peu à peu et en concert avec le système immunitaire local peuvent rendre l'intestin imperméable aux PLV même si les effecteurs de la réaction allergique tel que les IgE sont toujours présents.(13)

2. EN FONCTION DE L'AGE D'APPARITION.

Il semble que plus l'allergie alimentaire apparaît tôt dans la vie de l'enfant, plus elle a des chances de guérir. Il est probable que la maturation progressive du système immunologique local intestinal, permettant la mise en place d'un écran protecteur d'IgA sécrétoires et la synthèse de lymphocytes T suppresseurs, doit faciliter la tolérance immune dans les premières années de vie.(63-74)

3. EN FONCTION DES RESULTATS PARACLINIQUES.

La positivité des Prick tests peut persister longtemps après la réintroduction d'un aliment, même lorsque celui-ci est bien toléré.

De même l'intérêt pronostique du taux des IgE sériques spécifiques est discuté. Selon certains auteurs, si le sérum contient initialement un taux élevé d'IgE spécifiques, ce niveau se maintient élevé pendant plusieurs années et ne constitue pas un facteur prédictif d'évolutivité. Selon d'autres auteurs, les enfants avec un taux élevé d'IgE spécifiques tolèrent plus difficilement les aliments.

Les résultats paracliniques ne doivent pas faire reculer l'échéance d'une tentative de réintroduction.(63)

4. ALLERGIE ALIMENTAIRE ET AUTRES MANIFESTATIONS ATOPIQUES.

L'allergie alimentaire survient le plus souvent sur un terrain atopique et peut être considérée comme la manifestation d'atopie la plus précoce dans la vie de l'enfant. En effet, elle a de grandes chances, même si elle guérit, d'être suivie par d'autres manifestations atopiques. Le traitement de l'allergie alimentaire doit donc s'accompagner de mesures préventives d'éventuelles manifestations d'atopie ultérieures comme la lutte contre les pneumallergènes (acariens), contre les polluants atmosphériques (tabac, pollution) et par la prévention et le traitement précoce des infections respiratoires.

Enfin, l'allergie alimentaire est souvent multiple : allergie à l'oeuf, au soja, à l'arachide...(63)

Chapître VI

TRAITEMENT ET PREVENTION
DE L'INTOLERANCE AUX PLV

VI.TRAITEMENT ET PREVENTION DE L'INTOLERANCE AUX PLV.

Le traitement repose sur l'exclusion complète de l'alimentation de toutes protéines bovines jusqu'à un ou deux ans, période au cours de laquelle les nourrissons acquièrent une immunotolérance.(40) Les régimes d'élimination doivent être institués à tout âge, dès que la certitude de la responsabilité du lait de vache est obtenue.(6)

Le problème est de savoir quel substitut utilisé à la place du lait de vache afin d'éviter une réaction allergique chez le nourrisson à risque ?

_ Le lait maternel :

L'allaitement semble le meilleur choix bien qu'il existe des sensibilisations par le lait maternel.

_ Les laits de soja, de chèvre, d'anesse :

L'utilisation des laits à base de protéines de soja est controversée dans le traitement de l'allergie aux PLV en raison d'allergie croisée .

L'utilisation de laits de mammifères autres que la vache pose le problème des parentés antigéniques importantes entre les protéines lactées des différentes espèces.(51) En effet beaucoup d'enfants ayant une IPLV ne tolèrent pas le lait de chèvre qui cause des symptômes chez 57 à 73% des patients.(13)

_ Les laits à base d'hydrolysats de caséine ou de lactosérum :

Ils sont de deux types :

- _ Les laits à hydrolyse partielle
- _ Les laits à hydrolyse poussée.

1. ALLAITEMENT MATERNEL :

L'allaitement au sein des enfants de parents atopiques est de toute évidence le meilleur moyen théorique d'éviter les sensibilisations par les protéines étrangères de l'alimentation, bien qu'il semble qu'après 6 mois la différence entre les enfants au sein et au lait artificiel disparaît.

Pour certains auteurs, l'allaitement ne ferait que retarder la survenue des manifestations allergiques.

De plus des sensibilisations vis à vis de ces protéines peuvent se faire, soit par voie transplacentaire, soit par l'allaitement.

L'allaitement exclusif pendant plus de trois mois reste cependant préconisé chez les nourrissons à risque.(6-29-49)

1.1 Composition du lait maternel.

Il existe trois périodes dans la sécrétion du lait humain :

- _ Le colostrum ou lait des 5 premiers jours qui contient un taux élevé d'IgA ;

- _ Le lait de transition, les 15 jours suivant ;

- _ le lait mature, à partir de la 4ème semaine et dont la composition sert de référence à la préparation des laits artificiels.

Le rapport protéines du lactosérum/caséine du lait de femme varie durant la lactation :

- _ 90/10 en début de lactation

- _ 60/40 pour le lait à maturité

- _ 50/50 en fin de lactation.

Ainsi la synthèse de la caséine est faible, voire inexistante en début de lactation puis elle augmente rapidement pour décroître ultérieurement.

Tandis que la concentration en protéines de lactosérum diminue régulièrement dès le début.(65)

La caséine représente 20% des protides du lait de femme, elle favorise la floculation des micelles de caséinate et de phosphate de calcium et assure une meilleure digestion.(29)

les protéines du lactosérum (60 à 65% des protides) :(29)

_ ALA joue un rôle dans la synthèse du lactose en entrant dans le système enzymatique de la lactose synthétase.

_ Sérualbumine permettrait le transport d'hormones et d'oligoéléments.

_ Lactoferrine favorise l'absorption du fer et inhibe la croissance des bactéries aérobies, E.Coli, et stimulerait la prolifération des entérocytes.

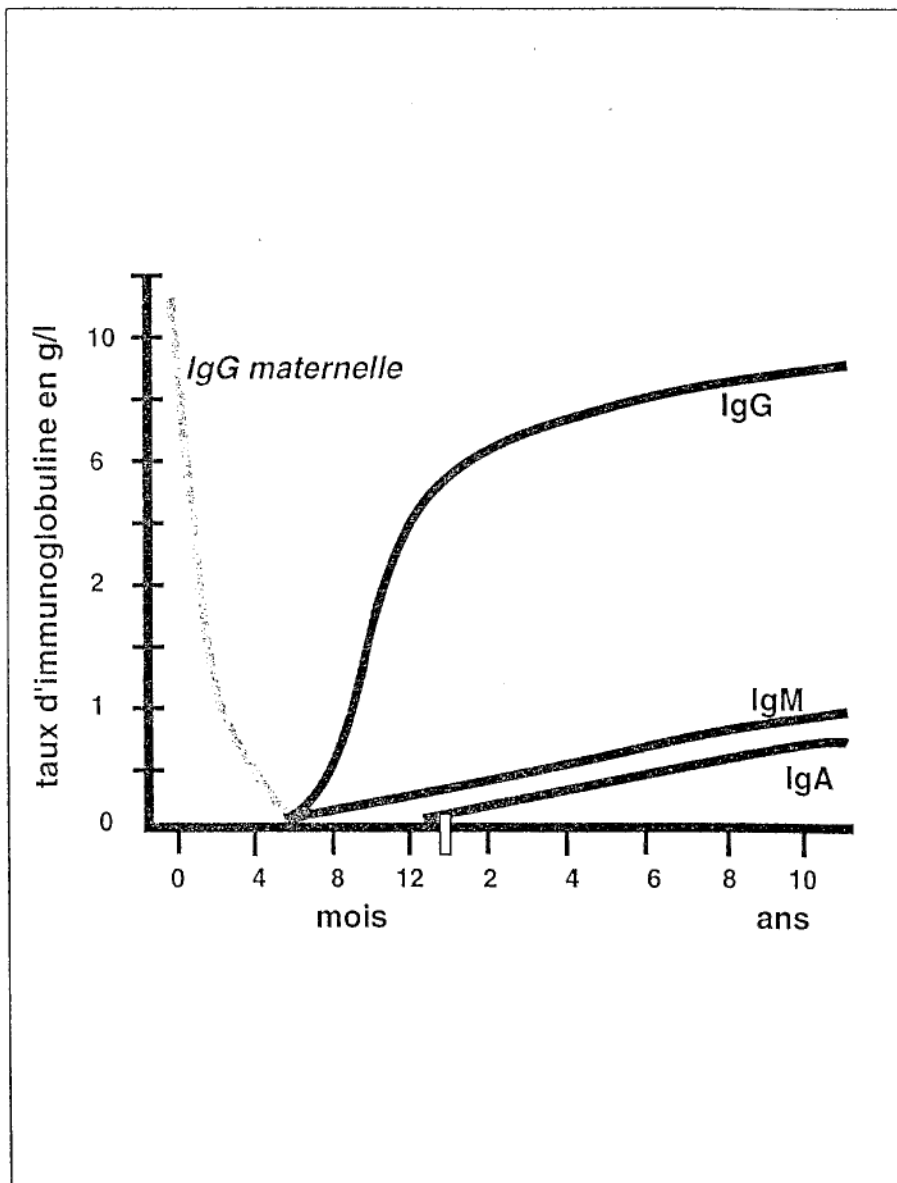
_ Immunoglobulines : toutes les classes sont représentées dans le lait maternel avec des concentrations plus élevées dans le colostrum.

_ IgA sécrétoires : principales Ig, elles représentent 97% des protéines du colostrum. Elles résistent aux enzymes protéolytiques et aux modifications de pH. Elles tapissent la muqueuse buccale et digestive du nourrisson constituant une couche de protection s'opposant à l'absorption des protéines étrangères alimentaires, virales ou bactériennes.(29-61)

Le déficit en IgA dans le lait maternel prédispose le nourrisson à une hypersensibilité.(33)

_ IgG et IgM ont un taux relativement bas. Leur présence réprimerait la réponse à IgE du nourrisson aux Ag. Les IgG que l'on trouve chez l'enfant sont d'origine maternelle, après transfert à travers le placenta et protègent l'enfant jusqu'à la fin du 3ème mois.(29) Il existe une production locale d'IgG4 dans le colostrum et dans le lait mature qui pourrait jouer un rôle important dans l'immunité muqueuse.(61)

Fig VI-1. Schéma de l'apparition des IgG, des IgM, des IgA chez le nourrisson en fonction de l'âge.(72)



_ Les macrophages permettent la phagocytose des microorganismes et jouent un rôle de sécrétion de différents facteurs (IgA, lactoferrine, lysosyme, complément). (29)

_ Les lymphocytes B stimulent la synthèse d'IgA par le nourrisson et sécrètent un facteur spécifique suppresseur de la synthèse d'IgE.(29)

_ Les lymphocytes T amènent une immunité à médiation cellulaire et sont producteurs d'interferon.(29)

_ Les enzymes : (29)

_ La lipase supplée la lipase pancréatique du nouveau-né peu fonctionnelle, pour la digestion des triglycérides.

_ L'Amylase supplée l'insuffisance de la sécrétion des amylases salivaires et pancréatiques et joue un rôle antibactérien en détruisant les polysaccharides cellulaires bactériens.

_ Le Lysosyme a un rôle bactériostatique en empêchant l'adhésion des bactéries à la muqueuse intestinale, mais également est capable, en lysant les bactéries bifidogènes de la flore intestinale, d'apporter une source supplémentaire de protéines.

_ Facteurs de croissance de l'épithélium intestinal :

Il favorise la maturation de l'épithélium et des enzymes de la bordure en brosse (lactases, phosphatases alcalines...).(29)

_ Autres facteurs de croissance :

Le lait humain possède une puissante activité de promotion et d'accélération de la croissance des cultures cellulaires dépendant de hEGF (human Epidermal Growth Factor) et de IGF-I (Insulin-like Growth Factor), TRF (Transform Growth Factor) et insuline.

Cette activité sur la croissance semble plus importante dans le colostrum que dans le lait mature. L'hEGF joue un rôle sur la maturation des entérocytes chez le souriceau.(58)

Ces facteurs ne sont jamais retrouvés dans les laits artificiels.

1.2 Mécanismes de protection du lait maternel.

Le lait de femme, du fait de l'absence de BLG entraîne théoriquement moins de stimulation antigénique.

Il améliore la digestion réduisant ainsi la pénétration des macromolécules.

Grâce à son rôle antiinfectieux, il s'oppose à la survenue de lésions de la muqueuse.

Il joue un rôle dans la croissance cellulaire et la maturation de la barrière muqueuse.

Les nourrissons sont également protégés par les anticorps maternels anti-BLG contenus dans le colostrum, et les IgA sécrétoires fournies par le lait humain contribuent à empêcher le passage de BLG à travers la muqueuse digestive.(14-29-60)

La présence d'anticorps anti-lait de vache peut aussi prévenir le développement des phénomènes d'hypersensibilité. Ces Ac peuvent altérer l'allergénicité des PLV, en les complexant ou en prévenant leur pénétration à travers la barrière intestinale ou les deux à la fois.(33)

1.3 Efficacité de l'allaitement dans la prévention de IPLV.

L'efficacité de l'allaitement exclusif durant les premiers mois de la vie (au moins les quatre premiers mois) chez les nourrissons issus d'une famille avec une histoire d'atopie semble bien établie.(49)

Cependant certains enfants manifestent un phénomène d'hypersensibilité similaire à celui produit par un lait artificiel. En effet, la sensibilisation survient alors in utéro ou par l'intermédiaire du lait maternel.

Certains auteurs prévoient de manipuler l'alimentation de la mère pendant la grossesse et durant la lactation.

Les mères doivent éviter certains aliments hautement allergéniques (oeuf, lait de vache, poisson ...) durant le dernier trimestre de la grossesse et durant la lactation.

1.3.1 Effet de l'élimination antigénique durant la grossesse.

Malheureusement, l'élimination de certains antigènes alimentaires du régime de la mère pendant la grossesse est insuffisante pour protéger le bébé de l'atopie.(60-62)

Il semble plus raisonnable de recommander une prise alimentaire adéquate à la future mère, sans compter que l'élimination des aliments de base de l'alimentation maternelle durant la grossesse semble affecter les taux d'anticorps maternels alimentaires d'autres isotypes que IgE (IgA et IgM). (18-62)

Il a été montré sur le modèle animal que l'exposition à l'antigène sous la protection des anticorps maternels est une partie du développement normal de la tolérance orale.(62)

1.3.2 Effet de l'élimination antigénique durant la lactation.

L'éviction de certains allergènes alimentaires potentiels du régime de la mère durant les trois premiers mois de la lactation semble réduire le risque de sensibilisation précoce. Les symptômes apparaissent plus tardifs et semblent plus légers.(18)

Les réponses immunitaires spécifiques chez le nourrisson peuvent être, soit amorcées, soit supprimées. Ceci dépend de la durée, de la fréquence de l'allaitement, de la quantité d'antigènes ingérée.

La tolérance orale peut être induite à travers l'allaitement avec des doses d'antigènes qui autrement sensibiliseraient le système immunitaire.(45)

Le rôle physiologique du transfert antigénique par l'allaitement n'est pas encore élucidé.

1.4 Conclusion.

L'allaitement reste le meilleur choix bien qu'il existe des cas de sensibilisations.

L'effet protecteur de l'allaitement exclusif pendant 4 à 6 mois vis à vis des manifestations d'atopie et en particulier de l'eczéma, paraît maintenant établi dans certaines conditions : familles à risque, mesures associées d'exclusion des allergènes de l'environnement.(25)

Il arrive que l'allaitement ne soit pas suffisant ou doive être interrompu, il faut alors fournir à l'enfant un lait de complément ou de relais offrant le plus grand nombre de qualités.

Le meilleur substitut du lait de la mère est le lait d'une autre mère. Les conditions d'hygiène rigoureuses, un recueil et une réfrigération rapides, de même que des méthodes de pasteurisation, de lyophilisation,

de stérilisation, d'irradiation, ont permis de pallier aux problèmes de contamination et de conservation.

L'utilisation de lait de lactarium est abandonnée dans la prévention et le traitement de l'IPLV pour trois raisons :

- _ coût très important ;
- _ nombre insuffisant de donneuses ;
- _ apparition de laits hypoallergéniques moins chers et plus faciles à obtenir.(29)

2. LES SUBSTITUTS A BASE DE PROTEINES DE SOJA.

L'utilisation de telle formule dans la prévention et le traitement de l'IPLV est controversée.

Une administration trop précoce de ces laits chez des enfants dont la barrière muqueuse est endommagée par l'IPLV expliquerait les réactions d'hypersensibilité observées avec les formules à base de protéines de soja. Ainsi une période intermédiaire avec des substituts non allergéniques permet le plus souvent la restauration de la muqueuse intestinale et par la suite une parfaite tolérance de ces produits.(6)

- _ Végébaby (Sopharga)
- _ Végélact (Gallia)
- _ Prosobee (Mead Johnson)

Sur un plan nutritionnel , ces formules sont bien adaptées aux besoins des nourrissons. Elles permettent un développement et une minéralisation osseuse normale.(16)

Toutes les formules sont sans lactose et sont fortifiées en L-méthionine et contiennent de la taurine, de la carnitine et du fer.

Cependant elles renferment des protéines allergisantes dont le PM pour les monomères varie entre 20 000 à 50 000.(29)

Les formules à base de soja sont dénaturées afin de réduire leur antigénicité.(16)

Elles peuvent tout de même induire une entéropathie chez le nourrisson avec ou sans IPLV avec atrophie villositaire comme celle causée par le lait de vache.(16)

De même une dermatite atopique peut survenir chez certains nourrissons, l'anaphylaxie apparaît être extrêmement rare.(16)

Pourtant certaines études ont montré que les formules à base de soja utilisées pendant les six premiers mois de vie, réduisaient significativement la prévalence de maladie atopique chez les nourrissons à haut risque.

Businco et al. dans des études chez des nourrissons à haut risque confirmaient l'efficacité à la fois des mesures préventives diététiques (allaitement exclusif pour les 6 1er mois, supplémenté quand nécessaire avec une formule de soja, avec un régime sans lait de vache et d'oeuf pour la mère) et des mesures préventives environnementales (élimination de la poussière, des acariens dans la maison, de la fumée de cigarette et d'animaux domestiques).(16)

En fait dans beaucoup d'études, seule l'antigénicité était étudiée, ; les auteurs mesuraient la production d'héماغlutimines au lait de vache et aux protéines de soja qui principalement stimulent la classe IgG. Or les IgG aux Ag alimentaires sont physiologiquement produites chez les individus sains, elles ne sont pas nuisibles et ne sont pas impliquées dans le développement de la maladie atopique. Ces anticorps sont

probablement impliqués dans l'induction de la tolérance orale aux Ag alimentaires.(16)

L'indication des formules à base de soja est :

- _ allergie aux PLV
- _ intolérance au lactose et au gluten
- _ problèmes courants de l'alimentation :

réurgitations, coliques, eczéma.(70)

Businco et Al. concluent que les formules à base de protéines de soja devraient être le choix préférentiel pour les enfants allergiques aux PLV médiés par IgE, et que les hydrolysats poussés de caséine seraient utilisés quand il y aurait évidence scientifique de l'allergie au soja.

Faut-il ou non utiliser ces formules de façon systématique dans l'IPLV ?

Par prudence, vu la fréquence trop importante de sensibilisation, on devrait faire la preuve de la bonne tolérance aux protéines de soja avant de les utiliser.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir la prévalence d'allergie aux protéines de soja et pour évaluer l'inocuité de ces formules chez les nourrissons avec une IPLV IgE médiée.(16)

3. LES HYDROLYSATS DE CASEINE ET DE LACTOSERUM.

Toutes les protéines majeures du lait de vache dans leur état natif sont des allergènes potentiels pour les nourrissons allergiques aux PLV. L'allergénicité et l'antigénicité des PLV peuvent être réduites en changeant la structure primaire et tertiaire de la molécule.

On utilise pour cela des méthodes de dénaturation à la chaleur, d'hydrolyse partielle ou poussée, d'ultrafiltration.

Les hydrolysats constituent la seule alternative à l'allaitement qui semble prometteuse.(55)

3.1 Méthodes pour altérer le potentiel allergénique des PLV.

3.1.1 Traitement par la chaleur.(41)

Changements induits par la chaleur :

La chaleur entraîne un changement de conformation de la protéine donc réduit son antigénicité.

Changements majeurs dans la protéine durant le traitement à la chaleur:

TEMPERATURE	CHANGEMENTS
50°C	Augmentation de l'hydratation, certaine perte de la structure tertiaire
70 à 80°C	Rupture des ponts disulfures, perte de la structure tertiaire, certaine perte de la structure secondaire
80 à 90°C	Rupture des ponts disulfures, perte de la structure secondaire
90 à 100°C	Formation de ponts disulfures intermoléculaires, interaction hydrophobe
100 à 105°C	Coagulation de la protéine, formation de lysinoalanine, Réaction de Maillard

_ A la température de pasteurisation (65 à 71°C), la mobilité de certaine partie d'une chaîne polypeptidique est augmentée, ce qui ouvre les structures secondaires tel que l'hélice alpha et les structures béta. L'augmentation de l'énergie cinétique peut casser certains ponts intramoléculaires disulfures.

_ A la température supérieure à 70°C , la molécule s'ouvre un peu plus. Des parties de la chaîne peptidique peuvent s'associer entre elles par des interactions hydrophobes.

_ Une agrégation et une précipitation protéique peuvent survenir. Les formules sont commercialisées stérilisées à 120°C pendant 10 minutes.

_ Au pH alcalin, les parties des chaînes lysine, cystéine et phosphosérine peuvent être impliquées dans une série de réactions qui conduisent à la formation de lysinoalanine et d'autres composés non métabolisés qui réduisent la biodisponibilité des acides aminés.

Ainsi la réaction de Maillard peut prendre place au haute température et dans des conditions de pH élevé.

Les groupes d'amines primaires sur la chaîne peptidique réagissent avec des sucres réducteurs pour produire une classe de composés : les mélanoïdines responsables de la coloration brune caractéristique.

La réaction de Maillard peut causer la perte d'acides aminés et générer un goût bizarre.

Pour pallier à ces réactions, on maintient le pH à la neutralité ou légèrement acide.

_ Stabilité à la chaleur des PLV : (3-41-52)

CASEINES : Elles résistent à la chaleur à de très haute température (130°) pendant un temps prolongé (1h). Eventuellement, la caséine coagulera non à cause de la dénaturation de la protéine mais parce que le pH baisse entraînant la décomposition à la chaleur du lactose.

Dans le lait, la caséine est présente dans une dispersion colloïdale de complexes protéines-minéraux : micelles de caséine dans lesquelles les protéines de caséine servent de "solvant", leur fournissant une protection contre les influences extérieures.

La partie inorganique des micelles de caséine est constituée de citrate et phosphate de calcium neutralisant les charges négatives des caséines phosphorylées et aidant à stabiliser la micelle.

PROTEINES DU LACTOSERUM : Elles sont par contre beaucoup plus labiles en l'absence de micelles de caséine.

En effet, le chauffage en présence des caséines entraîne un co-précipité avec celles-ci.

Leur température de dénaturation se situe entre 60 à 80°C.

A ces températures, la dénaturation de BLG, BSA et Ig est irréversible, alors que ALA revient à son état d'origine après refroidissement et en présence de calcium ionisé. ALA est la plus stable des protéines du lactosérum à la chaleur en dépit d'une température de dénaturation plus basse.

_ Températures de dénaturation :

- _ BLG : 78°C
- _ ALA : 62°C
- _ IgG : 72°C
- _ BSA : 64°C

_ Effets de la chaleur sur l'antigénicité des PLV :

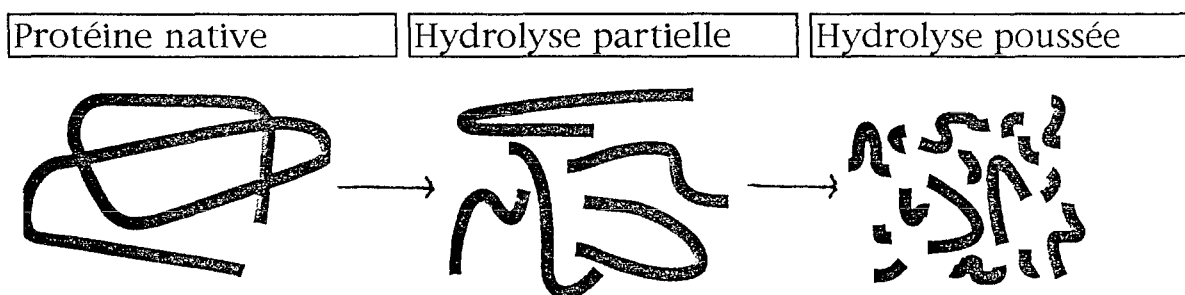
Le traitement à la chaleur du lait de vache réduit principalement l'antigénicité du lactosérum, celle de la caséine n'étant pas affectée.

Le traitement à la chaleur, seul, n'est pas suffisant pour fournir une formule de basse allergénicité pour les nourrissons allergiques aux PLV.

3.1.2 HYDROLYSE ENZYMATIQUE DES PROTEINES.(14-41)

L'hydrolyse des protéines par les enzymes réduit l'antigénicité et l'allergénicité.

On utilise un mélange d'endopeptidases et d'exopeptidases.



L'hydrolyse partielle entraîne de larges segments de peptides, l'hydrolyse poussée, un mélange de larges, de petits segments et d'acides aminés libres. Les segments résistants à l'hydrolyse sont enlevés par des procédés de filtration.

_ Cas des hydrolysats de caséines.(14)

La caséine est mise en suspension ou dissoute au pH désiré puis on rajoute l'enzyme à la température voulue.

Quand le stade d'hydrolyse est obtenu , l'hydrolysate est purifié par filtration ou centrifugation puis est traité au charbon actif.

_ Cas des hydrolysats de lactosérum.(14)

Les protéines du lactosérum sont dans un premier temps extraites par ultrafiltration de façon à obtenir un concentré de protéines solubles. Ce concentré est hydrolysé puis séché pour obtenir l'hydrolysate de protéines solubles.

_ Effets de l'hydrolyse sur la qualité de la protéine.(41)

L'hydrolyse enzymatique produit souvent des peptides amers. L'amertume est fonction de l'enzyme utilisé, du substrat protéique et de l'étendue de l'hydrolyse.

Le goût amer peut être contrôlé en sélectionnant le système enzymatique (en évitant les enzymes microbiennes) ou en utilisant des procédés pour diminuer l'amertume comme l'extraction par un solvant ou la filtration sur charbon actif.

L'hydrolyse enzymatique à la différence de l'hydrolyse acide ne détruit pas les acides aminés essentiels.(14-41)

3.2.LES LAITS HYPOALLERGENIQUES (HA) LES LAITS A HYDROLYSE PARTIELLE OU LAITS ADAPTES HYDROLYSES.

Ils sont apparus sur le marché en 1986-1987.(25)

Ils présentent un équilibre nutritionnel répondant aux besoins du nourrisson en bonne santé.

- _ Guigoz HA : Guigoz
- _ Nidal HA 1 et 2 : Nestlé
- _ Milumel HA : Milupa
- _ Aptamil HA : Milupa
- _ Gallia HA : Diepal NSA
- _ Enfostar : Mead Johnson
- _ Alma HA : Jacquemaire

_ Précision du terme " hypoallergénique " :

Il doit être compris en termes quantitatifs et qualitatifs. Le taux d'allergènes présents dans la préparation doit être suffisamment faible pour n'entraîner aucune réaction clinique chez un enfant allergique au lait de vache, et suffisamment faible pour prévenir une sensibilisation chez le jeune nourrisson.

L'hydrolysate trypsique des protéines du lactosérum est moins poussé que les préparations hautement hydrolysées, conservant ainsi au lait un aspect et un goût proches des laits habituels. Ils contiennent cependant des allergènes bien qu'en quantité moindre que le lait de vache.(47)

Si l'hydrolyse des protéines réduit le nombre d'épitopes, donc le risque immédiat d'intolérance alimentaire, la persistance de peptides de

Poids moléculaire supérieur à 3500 daltons ne permet pas de garantir une véritable hypoallergénicité.

Les formules "hypoallergéniques" sont convenables pour une nutrition équilibrée des nourrissons. Leur composition en glucides, lipides, minéraux et vitamines est la même que les aliments lactés diététiques de premier âge.(22-40)

Indications:

Ces aliments ne doivent donc en aucun cas être utilisés pour le traitement de l'intolérance aux protéines de lait de vache.

S'ils sont prescrits en relais de l'allaitement maternel, aucune donnée scientifique ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'ils protègent de la survenue ultérieure de manifestations allergiques.(40)

Ils sont préconisés dans la prévention des maladies allergiques chez les nourrissons à risque.(47)

GUIGOZ HYPOALLERGENIQUE (70)

Lait hypoallergénique pour les nourrissons de prescription médicale.

PROTIDES :

Il contient une phase protidique hypoallergénique, exclusivement constituée de protéines du lactosérum rendues hypoallergisantes grâce à un procédé qui associe l'activité de la trypsine à un traitement thermique.

GLUCIDES :

La phase glucidique est constituée de :

70% de lactose

30% de dextrine-maltose

LIPIDES :

La phase lipidique est constituée de graisses végétales :

Ac linoléique : 733 mg/100Kcal

Ac alpha linoléique : 65mg/100Kcal

SELS MINÉRAUX :

Apport minéral limité.

INDICATIONS :

Selon avis médical.

_ Pour les nourrissons ayant des antécédents familiaux allergiques, afin de réduire les risques d'apparition d'IPLV.

_ En complément de l'allaitement maternel.

NIDAL HA 1 ET 2 (70)

Lait hypoallergénique pour nourrissons de prescription médicale.

PROTIDES :

Il s'agit d'un hydrolysate enzymatique de lactosérum enrichi en protéines, caractérisé par la réduction significative du caractère antigénique par l'action enzymatique et thermique.

La teneur en protéines a été adaptée dans Nidal HA 2 aux besoins du nourrisson en période de diversification alimentaire.

GLUCIDES :

Réduction de l'apport en lactose par diversification de la phase glucidique (adjonction de dextrine-maltose).

LIPIDES :

L'apport lipidique est exclusivement constitué de graisses végétales permettant d'obtenir un apport acides gras saturés/acides gras insaturés proche de celui du lait maternel.

SELS MINÉRAUX :

La teneur minérale est faible.

Nidal HA 2 contient une teneur en fer adapté aux besoins du 2ème âge.

INDICATIONS :

Nidal HA 1 :

- _ En complément de l'allaitement maternel.
- _ Chez les nourrissons ayant des antécédents allergiques.

Nidal HA 2 :

- _ En relais de Nidal HA 1 jusqu'à 1 an ou plus chez les nourrissons ayant des antécédents allergiques.

MILUMEL HA (69)

Aliment diététique hypoantigénique de prescription médicale pour nourrissons.

Il ne contient pas de graisses lactiques, pas de protéines natives et possède un apport énergétique comparable à celui d'un lait infantile.

PROTIDES :

Il s'agit d'un hydrolysate de lactosérum et de caséine.

Protides = 1,5 g/100ml d'où 9% de l'apport énergétique total.

Il est composé uniquement de peptides de faible PM.

LIPIDES :

3,6 g/100ml

Acide linoléique : 430 mg/100ml

48% de l'apport énergétique total.

Il est constitué uniquement d'un mélange de graisses naturelles d'origine végétale donc il est bien absorbé et parfaitement utilisable pour le nourrisson.

GLUCIDES :

7,2 g/100ml avec 100% de lactose.

SELS MINERAUX, VITAMINES :

conformes aux apports recommandés chez le nourrisson.

INDICATIONS :

- _ En complément de l'allaitement maternel
- _ Alimentation du nourrisson à risque allergique.

Le relais de Milumel HA se fera sur avis médical et en fonction de l'âge de l'enfant avec Milumel 1er âge jusqu'à 4 mois ou avec Milumel 2ème âge à partir de 5 mois. Il est recommandé d'ajourner la diversification alimentaire et de ne l'effectuer que très progressivement.

APTAMIL HYPOALLERGENIQUE (69)

Il fait parti des aliments diététiques hypoallergéniques de prescription médicale pour le nourrisson.

Il ne contient pas de protéines de lait et constitue un apport énergétique adéquate.

PROTEINES :

1,5 g/ 100ml

9% de l'apport énergétique total.

Il est uniquement composé de peptides (issus du collagène de boeuf et d'isolat de soja) de faible PM et d'acides aminés libres, conférant au produit un faible pouvoir antigénique. Il a une composition en acides aminés proche de celui du lait de femme.

LIPIDES :

3,6 g/100ml

Acide linoléique : 432 mg/100ml

48% de l'apport énergétique total

Il s'agit d'un mélange de graisses végétales. Il est bien absorbé et parfaitement utilisable par le nourrisson et fournit les acides gras essentiels.

GLUCIDES :

7,2g/100ml

80% de lactose

20% d'amidon de maïs pré-gélatinisé et de pomme de terre

peu fermentescible, permettant un étalement du temps de digestion des glucides sans augmenter l'osmolarité.

SELS MINÉRAUX ET VITAMINES :

conformes aux recommandations des pédiatres.

INDICATIONS :

_ Alimentation du nourrisson allergique

_ En complément de l'allaitement maternel

Le relais de Aptamil hypoantigénique se fera sur avis médical et en fonction de l'âge de l'enfant avec Aptamil 1er âge jusqu'à 4 mois ou avec Aptamil 2ème âge à partir du 5ème mois.

GALLIA HA (70)

PROTEINES :

Sa fraction protéique est constituée à 100% de protéines solubles hydrolysées.

GLUCIDES :

Ils sont à un taux modéré, identique à celui du lait maternel avec un sucrage mixte (lactose/ dextrine-maltose) pour un meilleur transit.

LIPIDES :

Ils sont constitués à 100% de matières grasses végétales, d'acide linoléique et d'acide alpha linoléique.

VITAMINES ET SELS MINERAUX :

Ils sont adaptés aux besoins du nourrissons.

Cette formule contient de la vitamine D.

INDICATIONS :

- _ Utiliser pour les nourrissons à risque allergique
- _ En complément de l'allaitement maternel en cas de besoin.

ENFASTART (70)**PROTEINES :**

Enfastart se caractérise par une fraction protéique constituée à 100% de protéines partiellement hydrolysées de lactosérum et de caséine.

La distribution en acides aminés est très proche de celle du lait maternel.

LIPIDES :

Ils sont constitués d'un mélange lipidique à 100% d'origine végétale, riche en acides gras essentiels (acide linoléique et acide alpha linoléique) parfaitement absorbés et couvrant les besoins du nourrisson.

GLUCIDES :

100% de lactose, sucre physiologique du lait maternel.

VITAMINES ET SELS MINERAUX :

Ils sont conformes à la législation. Cette formule renferme de la vitamine D et du fer.

INDICATIONS :

De prescription médicale, Enfastart est destiné à l'alimentation normale du nourrisson. Il est recommandé en relais ou en complément de l'allaitement.

ALMA H (70)**PROTEINES :**

Il s'agit d'un hydrolysate de lactosérum.

LIPIDES :

Cette formule est enrichie à 5% de triglycérides à chaîne moyenne et à 95% de matières grasses d'origine végétale (Ac linoléique, Ac alpha linoléique).

GLUCIDES :

70% de dextrine-maltose

30% de lactose

VITAMINES ET SELS MINERAUX :

Ils sont conformes aux besoins du nourrisson. Cette formule renferme de la vitamine D.

INDICATIONS :

_ En complément de l'allaitement maternel jusqu'au sevrage.

_ Chez les nouveau-nés avec des antécédents allergiques familiaux, comme aliment exclusif dès la naissance, en l'absence d'allaitement maternel, et poursuivi jusqu'à l'acquisition d'une maturité immunologique.

3.3.LAITS DIETETIQUES HYDROLYSES = LAITS A HYDROLYSE POUSSEE

Ce sont des aliments diététiques semi-élémentaires dont la fraction protéique est constituée d'un hydrolysate enzymatique de caséine ou de protéines de lactosérum et se compose d'acides aminés libres de petits peptides de PM <3500 daltons garantissant une réelle hypoallergénicité.

Leur composition permet par ailleurs des apports énergétiques équilibrés et leur teneur en vitamines, sels minéraux et oligoéléments permet de couvrir tous les besoins du nourrisson.

_ Nutramigen	Mead Johnson
_ Pregestimil	Mead Johnson
_ Galliagene TCM	Gallia
_ Alfaré	Nestlé
_ Pepti-junior	Nutricia
_ Pregomine	Milupa

Dans certaines formules hydrolysées, en plus de la dégradation enzymatique et du traitement thermique, les peptides sont traités par ultrafiltration, afin d'éliminer les peptides de PM élevés (Galliagene TCM). (47)

Pour les nourrissons allergiques aux PLV chez lesquels une hypersensibilité de type IgE a été démontrée, seules les formules de lait hautement hydrolysées sont recommandées. (47)

NUTRAMIGEN (14-70)

PROTEINES :

Nutramigen est constitué de petits peptides et d'acides aminés libres provenant d'un hydrolysate enzymatique de caséine traité par du charbon actif.

Il ne contient pas de protéines solubles du lait.

Son aminogramme est pauvre en CYS, TYR, TRP.

LIPIDES :

100% d'huile de maïs

acides gras essentiels mono et polyinsaturés.

GLUCIDES :

Amidon modifié de tapioca

absence totale de lactose et de saccharose

VITAMINES ET SELS MINÉRAUX :

Ils sont conformes aux besoins du nourrisson.

Cette formule contient de la vitamine D.

INDICATIONS :

- _ Diarrhées chroniques sévères par intolérance alimentaire
- _ Intolérance aux PLV
- _ Comme aliment diététique de transition dans les diarrhées

aigües du nourrisson

_ Nutrition entérale continue des sujets atteints d'allergie alimentaire

- _ Aliment des enfants atteints de galactosémie congénitale
- _ Intolérance aux sucres (lactose, saccharose)
- _ Coliques

PREGESTIMIL (14-70)

Aliment complet équilibré de substitution du lait, utilisé dans les syndromes de malabsorption des protéines, des glucides et des lipides.

PROTEINES :

Elles sont hydrolysées à partir de la caséine par un procédé enzymatique et traitées au charbon.

Pregestimil ne contient pas de BLG, est enrichi en taurine et en L-carnitine, assurant une meilleure absorption et une meilleure utilisation des graisses.

GLUCIDES :

Ils sont constitués de polymères de glucose sous forme d'amidon de maïs modifié respectant une osmolarité basse.

LIPIDES :

Ils sont d'origine végétale sous forme de triglycérides à chaînes moyennes (40%) directement absorbés et d'huile de maïs, de soja (60%), couvrant les besoins en acides gras essentiels.

VITAMINES :

Pregestimil est enrichi en vitamines A, D, E, B1, B2, B6, B12, C, K1, panthénate de Na, acide folique, biotine.

SELS MINÉRAUX :

Ils sont en quantité suffisante pour couvrir les besoins du nourrisson.

INDICATIONS :

- _ Allergie aux PLV
- _ Diarrhées aiguës sévères du nourrisson et du jeune enfant
- _ Réalimentation des diarrhées prolongées avec malnutrition
- _ Malabsorption lipidique (mucoviscidose)
- _ Nutrition entérale à débit continu
- _ Chirurgie digestive
- _ Intolérances primitives ou secondaires au lactose
- _ Intolérance au saccharose
- _ Galactosémie congénitale, intolérance héréditaire au fructose.

Pregestimil n'est à utiliser que sur avis médical et est à exclure de l'alimentation de l'enfant en bonne santé.

GALLIAGENE TCM (14- 70)

Aliment de régime pour nourrissons et enfants en bas âge intolérants aux PLV et souffrant de malabsorption intestinale.

PROTEINES :

Il s'agit d'un hydrolysate de caséine enrichi en L-tryptophane et L-cystine (acides aminés essentiels pour la croissance) garantissant l'absence de polypeptides de PM > 3500 daltons.

Galliagene ne contient pas de protéines du lactosérum, donc pas de BLG, et de gluten.

GLUCIDES :

Ils sont constitués essentiellement de dextrine-maltose et d'amidon.

En absence de saccharose et avec du lactose à l'état de trace, galliagene a un faible pouvoir sucrant pouvant entraîner une adaptation difficile au début de son introduction.

LIPIDES :

Ils sont représentés par un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (TCM=40%) et d'huile de maïs.

VITAMINES ET SELS MINÉRAUX :

Ils sont adaptés aux besoins des nourrissons.

Galliagene contient de la vitamine D.

INDICATIONS :

_ Diarrhée du nourrisson accompagnée d' IPLV et/ou de malabsorption gastrointestinale : diarrhée chronique et rebelle

_ Diarrhée du nourrisson de moins de trois mois.

ALFARE (14-70)**PROTEINES :**

Il s'agit d'un hydrolysate enzymatique de protéines ultrafiltrées du lactosérum. Alfaré contient donc de petits peptides et des polypeptides de faible PM et d'acides aminés libres. Il est enrichi en TRP et CYS.

LIPIDES :

- 50% de TG à chaîne moyenne
- 30% de matières grasses lactiques
- 20% d'huile de maïs

GLUCIDES :

- Dextrine-maltose
- Amidon de pomme de terre
- Traces infimes de lactose

VITAMINES ET SELS MINERAUX :

Ils sont adaptés aux besoins du nourrisson.

Alfaré contient de la vitamine D.

INDICATIONS :

Le risque de sensibilisation secondaire aux protéines alimentaires étant moindre après l'âge de 6 mois, les hydrolysats de protéines ne doivent pas être utilisés systématiquement en première intention passé cet âge.

_ Alfaré est destiné à réhydrater et à réalimenter rapidement le nourrisson et le jeune enfant en préservant la muqueuse intestinale (suppression du risque de malabsorption et d'intolérance secondaire)

- _ Diarrhées prolongées ou récidivantes chez le nourrisson de moins de trois mois
- _ Intolérance aux protéines
- _ Fibrose kystique du pancréas
- _ Syndrome de la post-chirurgie intestinale

Réservé à l'usage hospitalier.

PEPTI JUNIOR (70)**PROTEINES :**

Il s'agit d'un hydrolysate enzymatique de protéines du lactosérum, la combinaison d'acides aminés libres et de peptides à chaîne courte ainsi obtenue permet d'utiliser de façon optimale les capacités d'absorption intestinale, même dans les pathologies aiguës.

LIPIDES :

Graisses végétales

TG à chaîne moyenne

Acide linoléique

GLUCIDES :

Dextrine-maltose

Maltose

Glucose

Lactose

VITAMINES ET SELS MINÉRAUX :

Ils sont adaptés aux besoins du nourrisson.

INDICATIONS :

- _ Réalimentation des diarrhées aiguës du nourrisson en cas d'échec de la réintroduction du lait
- _ Réalimentation des diarrhées prolongées ou chroniques
- _ Malnutrition protéino-énergétique
- _ Malabsorption, maldigestion des graisses, intolérance au gluten, insuffisance pancréatique (mucoviscidose)
- _ Maladie inflammatoire du tube digestif (Crohn, rectocolite)
- _ Chirurgie digestive (résection intestinale).



PREGOMINE (69)

PROTEINES :

Elles sont composées uniquement de petits peptides (issus de l'hydrolyse du collagène de boeuf et de l'isolat de soja) et de quelques acides aminés libres qui confèrent à la phase protidique un aminogramme de haute valeur nutritionnelle. Les composants protidiques permettent une restauration et une croissance tissulaire optimales. Pregomine ne contient pas de gluten.

LIPIDES :

Les graisses sont entièrement naturelles et d'origine végétale, riches en acides gras essentiels, facilement digérées et bien absorbées.

GLUCIDES :

67% de dextrine-maltose

33% d'amidon modifié (maïs, pomme de terre)

L'apport énergétique d'origine glucidique est facilement disponible et l'utilisation exclusive de polymères de glucose permet de maintenir une faible osmolarité au produit.

VITAMINES ET SELS MINERAUX :

Ils sont conformes aux recommandations des pédiatres.

Pregomine contient du fer et de la vitamine D.

INDICATIONS :

- _ Diarrhées récurrentes, prolongées, chroniques
- _ Toutes situations pathologiques digestives du nourrisson et de l'enfant où sont retrouvés des éléments de maldigestion, malabsorption, malnutrition et intolérance alimentaire.

3.4.COMMENT GARANTIR " L'HYPOALLERGENICITE" D'UN SUBSTITUT DU LAIT ?

Les formules dites "hypoallergénique" doivent être soumises à des tests in vitro et in vivo rigoureux pour mériter ce label.

De telle formule ne devrait provoquer aucun signe allergique chez plus de 90% des nourrissons ayant une allergie aux PLV documentée par le "gold standard".(56)

Ces contrôles sont réalisés à la fois sur les matières premières et sur le produit fini.(29)

Objectifs de ces tests :

- _ Caractériser les propriétés moléculaires et immunologiques des produits
- _ Estimer la réduction de l'antigénicité de la molécule de départ
- _ Aider au développement et aux contrôles de qualité pour assurer la contenance en protéines hydrolysées. (53-56)

3.4.1 Méthodes physicochimiques.

Un hydrolysate "hypoallergénique" devrait avoir une distribution de petits peptides non immunogéniques et d'acides aminés libres.

Ces méthodes fournissent des données sur l'étendue de l'hydrolyse et sur le PM des molécules obtenues.

_ Etendue de l'hydrolyse :

L'augmentation en acides aminés libres résultant du clivage hydrolytique des liaisons peptidiques peut être estimée en utilisant une titration au formol ou à l'acide trinitrobenzène sulfonique. Ces techniques estiment le % de liaisons peptidiques clivées durant

Les méthodes d'électrophorèse, SDS-PAGE (sodium dodecyl sulfate-gel de polyacrylamide) ont été largement utilisées pour fournir une résolution de peptides de plus de 5000 daltons et pour compléter la distribution de PM obtenue par la chromatographie d'exclusion.

3.4.2 Méthodes immunochimiques.(53-56)

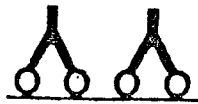
Ces méthodes permettent d'estimer l'antigénicité et l'immunogénicité de l'hydrolysats.

_ Estimation de l'antigénicité résiduelle :

L'antigénicité résiduelle d'un hydrolysats est estimée en déterminant sa réactivité avec un anticorps obtenu en immunisant un animal avec la protéine native.

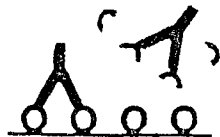
Les méthodes ELISA sont préférentiellement utilisées.

A



protéine native

B



épitope résiduel

Les essais d'inhibition compétitive sont souvent utilisés pour établir l'antigénicité résiduelle des hydrolysats.

La protéine native est immobilisée sur une phase solide, A, le signal maximum est obtenu en additionnant un anticorps spécifique en l'absence d'inhibiteur.

Les épitopes résiduels de l'hydrolysats interagissent avec la protéine native et inhibe ainsi le signal, B.

Les tests sur le modèle animal peuvent être utilisés pour établir l'antigénicité résiduelle des hydrolysats. Les résultats obtenus ne sont pas aussi précis et quantifiables que ceux obtenus par ELISA.

_ Estimation de l'immunogénicité : (53)

Elle se fait en utilisant un modèle animal, le cochon de Guinée.

D'après une récente étude, la provocation au lait de vache du cochon entraînait 100% d'incidence d'anaphylaxie et 39 à 73% avec une formule partiellement hydrolysée. Aucune anaphylaxie était observée avec les formules à hydrolyse poussée.

Toutefois, les résultats des études animales ne peuvent pas toujours être extrapolés à l'être humain. Ainsi un hydrolysate de lactosérum ultrafiltré qui ne provoquait aucune réponse chez le cochon de Guinée, conduisait à des réactions anaphylactiques chez des nourrissons allergiques au LV.

3.4.3 Tests cliniques

Les hydrolysats sont modifiés ou transformés quand ils rencontrent les enzymes de l'intestin grêle en produits allergéniques. En effet, les peptides peuvent se lier à de larges protéines sériques et être reconnus par les cellules T ou B. D'où l'intérêt de tester les formules directement chez les enfants allergiques par provocation en double aveugle avec placebo contrôle suivie d'une provocation ouverte.

Pour toute nouvelle formule, l'aptitude à assurer une croissance normale et un état nutritionnel adéquate doit être également évaluée.(56)

3.4.4 Responsabilités des industriels dans l'évaluation non clinique.

Il est de la responsabilité de l'industriel de sélectionner une combinaison appropriée de tests à utiliser lors des recherches initiales, de la fabrication et de la préparation des prototypes.

Ces tests devraient être rigoureusement validés et les réactifs utilisés parfaitement caractérisés pour que les résultats obtenus avec un lot d'hydrolysats puissent être comparés avec ceux obtenus avec des lots passés ou futurs.(53)

Le challenge des industries alimentaires est de développer des hydrolysats avec des PM bas, une activité allergénique résiduelle faible, une valeur nutritionnelle adéquate et un goût acceptable.(43)

3.5 INTOLERANCE AUX HYDROLYSATS DE PROTEINES

3.5.1 Cas des formules à hydrolyse partielle, HA.

Elles contiennent toutes des résidus peptidiques de PM >5000 daltons en proportion non négligeable, voire importante.(51)

Certains enfants souffrant d'une IPLV caractérisée, voient leurs symptômes disparaître avec ce type d'hydrolysats, prouvant bien un pouvoir antigénique réduit par rapport au lait de vache.

L'administration précoce (5 premiers jours de vie) d'une formule HA peut ne provoquer aucune réaction anormale lors de sa réintroduction après plusieurs mois d'allaitement, alors que l'on connaît le risque d'une telle exposition précoce au lait de vache, " the dangerous bottle ". D'autres enfants, par contre réagiront à la formule HA sous forme de réactions aiguës.

Ce fait suggère que ces hydrolysats conservent la capacité de mettre en route tout le processus de la sensibilisation, et de déclencher des réactions de type anaphylactique. (25-51)

Le recours en maternité à des biberons de complément à l'allaitement doit être évité même avec ce type d'hydrolysat. Le recours à un lait de lactarium ou à un hydrolysat poussé est certainement préférable, chaque fois qu'un complément à l'allaitement est indispensable.(51)

Il est possible que certains hydrolysats à base de protéines ne provenant pas du lait de vache aient un pouvoir antigénique moins grand. C'est le cas de Aptamil HA dont la phase protidique est faite de collagène de boeuf, d'isolat de soja et d'acides aminés.

Pourtant, de rares réactions ont été rapportées pouvant être dues à une allergie croisée.

Les isolats de soja peuvent être en cause puisque 30 à 40% des enfants intolérants aux PLV sont sensibilisés au soja ou bien une allergie associée à l'huile d'arachide. Ces deux nutriments sont présents dans Aptamil HA.

De même une réaction croisée avec les protéines de collagène de boeuf est possible. En effet celles-ci expriment des épitopes de caséine qui sont d'après les fabricants en quantités minimales ne pouvant provoquer une réaction clinique.(50)

Donc, les études montrent que les formules à base de protéines partiellement hydrolysées sont mieux tolérées que celle à base de PLV mais qu'elles gardent, malgré tout un certain pouvoir antigénique.

Ces produits "hypoallergéniques" sont incontestablement intéressants dans la prévention de l'IPLV et non dans le traitement de l'IPLV, de

même pour les hydrolysats à base de collagène de boeuf et de soja. (51-54)

3.5.2 Cas des formules à hydrolyse poussée.

Il y aurait 1 à 2% des enfants IPLV concernés par l'intolérance à ce type d'hydrolysats. Cette rareté témoigne de l'efficacité de ces hydrolysats dans le traitement de l'IPLV.

L'hydrolyse enzymatique poussée des PLV en acides aminés libres et oligopeptides de PM < 2500 daltons permet de réduire suffisamment leur antigénicité pour que ces formules soient tolérées par la grande majorité des enfants intolérants aux PLV.

Pourtant l'allergénicité de ces formules ne semblent pas totalement abolie puisque de rares cas d'intolérance ont été décrits, concernant aussi bien les hydrolysats de caséine que de protéines du lactosérum.(48)

Ces enfants ont presque toujours des réactions anaphylactiques sévères ayant conduit au diagnostic d'IPLV, des IgE totales et un RAST aux PLV élevés, ainsi qu'un Prick test très positif.(48-51)

Le diagnostic d'intolérance aux hydrolysats poussés est difficile, et repose principalement sur des épreuves d'exclusion-provocation couplées à une étude histologique comparative avant et après introduction de la formule.

Une fois le diagnostic d'intolérance à l'hydrolysats posé, la solution efficace est le lait de femme mais son coût justifie son interruption rapide dès que l'âge du nourrisson permet l'utilisation exclusive d'aliments non lactés, accompagnée d'une supplémentation calcique.(48)

Malgré tout, ces cas sont rares, et l'utilisation précoce de ces formules peut prévenir de l'allergie.

En effet, la vaste majorité des enfants avec une allergie aux PLV tolèrent les formules à hydrolyse poussée. Chez les enfants qui ont une expérience d'anaphylaxie sévère, l'introduction de leur première dose de formule devrait être réalisée avec toutes les précautions qui s'imposent.(57)

Une étude récente montre que l'utilisation de Nutramigen seul ou en complément du sein jusqu'à l'âge de 6 mois, associée à l'exclusion de certains antigènes par la mère pendant l'allaitement puis par l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans, a permis de réduire significativement, à l'âge de 1 an, les manifestations d'atopie.(25)

3.5.3 Comparaison de l'activité allergénique entre les différents types d'hydrolysats (lactosérum, caséine, collagène de boeuf-soja).

L'activité allergénique résiduelle des hydrolysats de protéine est déterminée par les méthodes *in vivo* et *in vitro*.

En général, les hydrolysats de lactosérum contenant un pourcentage élevé de peptides de plus de 1500 daltons ont une activité résiduelle considérable. Cependant de récentes études suggèrent que la tolérance spécifique peut être induite par l'administration précoce d'un hydrolysat de lactosérum en dépit de la présence de fragments peptidiques importants.

Les hydrolysats de caséine apparaissent avoir la plus petite activité allergénique bien que des réactions allergiques IgE médiées aient été occasionnellement observées.

Par la méthode ELISA, on s'aperçoit que le nombre d'épitopes de caséine reconnu par un anticorps non spécifique est réduit mais

toujours détectable. Ces épitopes sont exprimés en traces de caséine non digérée ou de peptides de bas PM dérivés de la caséine. La sensibilisation par ces épitopes résiduels ne peut être exclue.(68)

L'activité allergique observée avec les hydrolysats de collagène-soja peut être expliquée par une réactivité croisée avec les épitopes de lait de vache.

Ainsi suivant la source de protéine, le degré d'hydrolyse, le traitement à la chaleur et l'utilisation de l'ultrafiltration, les activités allergéniques peuvent être très différentes.(43)

3.6 EFFETS A LONG TERME DE L'UTILISATION DES HYDROLYSATS.

3.6.1 Tolérance à long terme des formules hydrolysées.

Les hydrolysats de protéines ont des qualités nutritionnelles comparables aux formules contenant des protéines entières.

Par contre, les hydrolysats semblent provoquer plus de régurgitations.

Ce phénomène est du vraisemblablement à l'absence de floculation caséinique, du fait de l'hydrolyse des protéines.

L'effet lest du repas s'en trouve diminué ce qui favorise les régurgitations à travers un sphincter inférieur de l'oesophage immature.

De plus, l'osmolarité un peu plus élevée de l'hydrolysat pourrait favoriser ce phénomène en influant sur le temps de vidange gastrique.

Ainsi avec les hydrolysats, le transit est accéléré, comme en témoigne les plus nombreuses selles vertes qui n'ont aucun caractère pathologique.(44)

L'acceptation de ces formules par les parents et les enfants est comparable à celle des laits adaptés non hydrolysés.(46)

3.6.2 Prévention à long terme des maladies allergiques

D'après une étude récente randomisée, l'incidence de maladie allergique à 1 an est significativement plus basse chez les enfants nourris avec des hydrolysats (moins d'eczéma et de maladie du tractus digestif).

A 18 mois, la fréquence des maladies allergiques chez les enfants nourris aux hydrolysats est moitiée celle des enfants nourris aux formules adaptées. D'après une étude de Chandra et Hamed, on observe moins de réactions allergiques chez les nourrissons nourris aux hydrolysats que chez ceux allaités sans mesures préventives pour la mère. Par contre, à 18 mois, la prévalence de réactions allergiques est la même dans les deux groupes.(75)

L'utilisation des hydrolysats diminue donc significativement le risque de développer une maladie allergique cutanée durant les 4 premières années de vie.

Cependant, la survenue de maladies allergiques respiratoires ne semble pas réduite par ces mesures.(55-75)

3.7 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES LAITS HYDROLYSES.

3.7.1 En complément de l'allaitement maternel.

On a recours à une supplémentation quand la lactation est insuffisante.(29)

3.7.2 En relai de l'allaitement.

Ils sont utilisés jusqu'à quatre mois, période de maturation immunologique de la barrière intestinale. Chez les enfants à risque allergique élevé (antécédents familiaux d'atopie et/ou taux d'IgE cordonal trop élevé traduisant une sensibilisation intra-utérine et une prédisposition aux allergies), il semble nécessaire de prolonger cette alimentation pendant au moins six mois de manière exclusive et sans introduction d'aliments potentiellement allergisants.

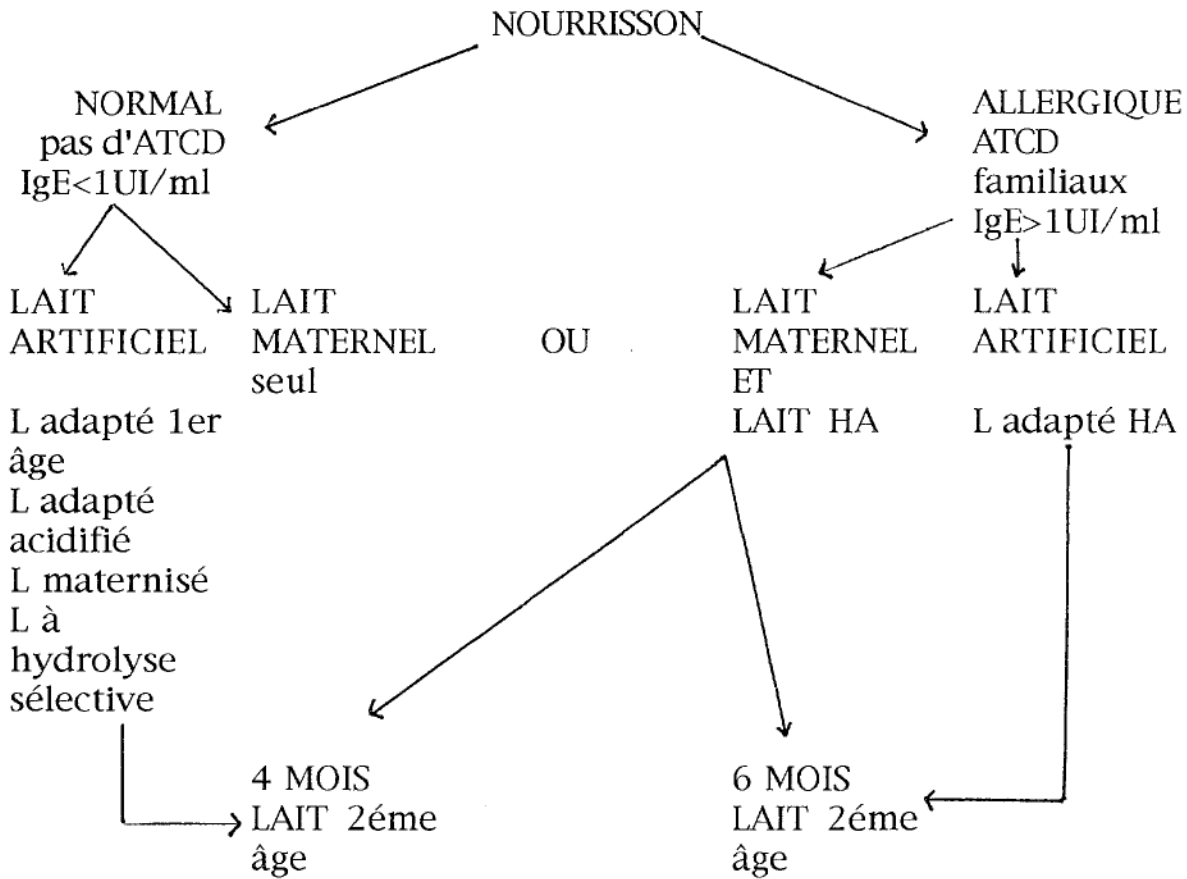
3.7.3 Alimentation du nourrisson à risque d'allergie.

L'adoption de mesures préventives doit tenir compte des antécédents familiaux et du taux d'IgE cordonal.(29)

Sélection des enfants à risque :(29)

Antécédents familiaux allergiques	IgE cordonale	Mesures préventives
Les deux parents		oui
Un parent et un membre de la fraterie		oui
Un parent ou un membre de la fraterie	IgE > 1 UI/ml	oui
Un parent ou un membre de la fraterie	IgE < 1 UI/ml	éventuellement
Aucun parent Aucun membre de la fraterie		éventuellement

3.8 INDICATIONS PREVENTIVES DES LAITS HYPOALLERGENIQUES.



3.9 REGIME D'UN NOURRISSON IPLV DE PLUS DE QUATRE MOIS.

La diversification de l'alimentation rend le traitement diététique plus difficile à appliquer. En effet, doit être exclus de l'alimentation le lait de vache sous toutes ses formes :

- _ lait de vache stérilisé;
- _ lait adapté 2ème âge, on continuera donc à utiliser des substituts à base de protéines hydrolysées qui sont cependant moins bien acceptés à cet âge du fait de leur mauvais goût.

_ laitages : yaourts, petits suisses, beurre, fromages.

Cette diminution des apports en substituts du lait et l'interdiction des laitages aboutissent à une diminution des apports protéiques mais aussi lipidiques (compensée par l'introduction de la viande, du poisson et de l'huile végétale). L'insuffisance d'apport en calcium sera compensée par une supplémentation calcique médicamenteuse.

_ de nombreux produits du commerce dans la composition desquels entre le lait de vache même en faible quantité :

_ certaines farines infantiles;

_ certains aliments homogénéisés en petits pots pour nourrissons (seuls sont autorisés ceux sur lesquels figure la mention "sans lait").

_ pour les enfants plus âgés : les biscottes, le pain de mie, les pains briochés, la plupart des biscuits, certaines purées instantanées (sauf celles qui sont certifiées "sans lait").

Certains enfants intolérants aux PLV le sont également aux protéines de viande bovine (boeuf, veau, génisse); celles-ci ne doivent cependant pas être exclues systématiquement, mais introduites avec précaution dans l'alimentation et poursuivies ou non en fonction de la tolérance.

L'IPLV peut entrer dans le cadre d'une polysensibilisation à différentes protéines alimentaires : soja mais aussi riz, gluten, oeufs, poissons...

Seul le soja est cependant exclu par principe de l'alimentation des enfants IPLV. Les autres aliments doivent toutefois être introduits avec précaution et un par un afin de pouvoir évaluer précisément leur tolérance.

Ce régime doit être poursuivi au minimum jusqu'à l'âge de 12 à 18 mois.(40)

3.10 REGIME DE L'INTOLERANCE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE.

Plusieurs auteurs ont conseillé d'utiliser la viande d'agneau chez l'enfant présentant une allergie alimentaire. Le régime est constitué de viande d'agneau 100g, d'huile d'olive 40g, de farine de riz précuite 70g, Ca 300mg, vitamine D 400 UI, eau qs pour 1 litre. Ce régime carné a été utilisé avec de très bons résultats.

La viande d'agneau peut être remplacée par la viande de lapin, même de poulet, mais pas par de la viande de boeuf car elle peut déclencher des réactions chez certains nourrissons recevant des protides lactés bovins lorsque l'allergène responsable est la sérum albumine présente dans le lait et la viande.

Sa saveur demeure agréable; ce régime est parfaitement toléré et économique et la prise pondérale est satisfaisante même chez les petits nourrissons.

Ce régime carné excluant les protéines d'origine bovine est certainement utile au moment de la diversification de l'alimentation chez les enfants intolérants aux PLV et chez ceux intolérants aux hydrolysats de PLV. Mais c'est surtout avant l'introduction de la viande dans l'alimentation que le régime de ces enfants intolérants aux hydrolysats de PLV pose de véritables problèmes, la difficulté étant de trouver un substitut au lait.(55)

Liste des farines infantiles sans protéine du lait de vache. Au cours de l'IPLV, les farines contenant du soja sont interdites. En revanche, le gluten est autorisé (sauf en cas d'intolérance au gluten associée).(40)

GALLIA

Farigallia

- _ Biberon diastasé 1er âge (sans gluten, avec soja)
- _ Céréales diastasées 1er âge (avec gluten, avec soja)
- _ Onze légumes 1er et 2ème âges (sans gluten, avec soja)
- _ Riz-carottes 1er et 2ème âges (sans gluten, sans soja)
- _ Cinq fruits 1er et 2ème âges (sans gluten, avec soja)
- _ Céréales à la vanille 2ème âge (avec gluten, sans soja)
- _ Riz au miel 2ème âge (sans gluten, sans soja)
- _ Junior cacao 2ème âge (avec gluten, sans soja)
- _ Fruits exotiques 1er et 2ème âges (sans gluten, avec soja)

GUIGOZ

Toutes sans soja

- _ Diastasée 1er âge (sans gluten)
- _ Vanille 1er âge (sans gluten)
- _ Framboise 1er et 2ème âges (sans gluten)
- _ Légumes (sans gluten)
- _ Vanille 2ème âge (avec gluten)
- _ Miel 2ème âge (avec gluten)
- _ Abricots 2ème âge (avec gluten)
- _ Caramel 2ème âge (avec gluten)
- _ Cacao 2ème âge (avec gluten)

JACQUEMAIRE

Toutes sans soja

BLEDINA

- _ Diase biberon (sans gluten)
- _ Blédine croissance (avec gluten)
- _ Miel (avec gluten)
- _ Vanille (avec gluten)
- _ Fruits des bois (avec gluten)
- _ Blédine crème de riz tapioca (sans gluten)
- _ Junior cacao (avec gluten)
- _ Cinq céréales à cuire (avec gluten)

Phosphatines : toutes avec gluten

DIETINA

Toutes sans soja

- _ Céréales aux fruits (sans gluten)
- _ Céréales aux légumes (sans gluten)
- _ Céréales à la vanille (avec gluten)
- _ Céréales au miel (avec gluten)
- _ Junior cacao (avec gluten)
- _ Junior caramel (avec gluten)

MILUPA

BABYREPAS

- _ Diastasée (sans gluten, avec soja)
- _ Céréales diastasées 1er et 2ème âges (sans gluten, sans soja)
- _ Pommes, pêches, abricots (sans gluten, sans soja)
- _ Légumes (sans gluten, sans soja)
- _ Cinq fruits (avec gluten, sans soja)
- _ Sept céréales (avec gluten, sans soja)
- _ Cacao (avec gluten, sans soja)

PICOT

- _ Céréales flocons instantanées (sans gluten, sans soja)
- _ Riz-carottes (sans gluten, avec soja)
- _ Orge pruneaux (avec gluten, sans soja)
- _ Cacaoté (avec gluten, sans soja)
- _ Phosphaté (avec gluten, sans soja)
- _ Riz miel (sans gluten, sans soja)
- _ Fruits (sans gluten, sans soja)
- _ Légumes (sans gluten, sans soja)

Farines à cuire

- _ Phosphatée à cuire (avec gluten, sans soja)
- _ Picot cacao petit déjeuner, goûter (sans gluten, avec soja)
- _ Cacaotée à cuire (avec gluten, sans soja)
- _ Céréales à cuire (avec gluten, sans soja)

Liste des aliments autorisés ou interdits au cours de l'IPLV (régime sans lait et sans soja) (40)

ALIMENTS	AUTORISES	INTERDITS
Produits laitiers	_ Lait de femme	_ LV sous toutes ses formes : liquide, en poudre, concentré, maternisé. _ Tous les produits dérivés du lait : yaourt, petits-suisses, fromage blanc, tous les fromages, crème fraîche, beurre
Substituts du lait	_ Substituts du lait à base de protéines hydrolysées	_ Substituts du lait à base de protéines de soja : Végé lact, prosobee, Végébaby
Viandes	_ Toutes (sauf boeuf, veau, génisse dans certains cas)	
Poissons	_ Tous (si pas d'intolérance associée)	
Oeufs	_ Blanc d'oeuf bien cuit _ Oeuf entier (sauf si intolérance associée)	
Charcuterie	_ Jambon blanc	Toutes les autres
Féculents et farines	_ Pommes de terre _ Purées instantanées du commerce certifiées sans lait _ Riz _ Pâtes ordinaires sans "oeufs ni lait" _ Farines de céréales pures _ pain ordinaire	_ Purées instantanées du commerce (sauf si certifiées sans lait) _ Toutes les autres pâtes y compris les cuisinées _ Pain grillé du commerce, biscottes, pain de mie
Légumes verts et secs	_ Tous, frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	_ Le soja _ Les légumes cuisinés _ Légumes homogénéisés (sauf si certifiés sans lait)

ALIMENT	AUTORISES	INTERDITS
Fruits	-Tous frais en compote ou au sirop _ Fruits secs	
Petits pots homogénéisés	_ Fruits purs	Légumes ou légumes- viande
Babiscuits Matières grasses	_ Blédiscuit Blédina _ Toutes les huiles _ Margarines spéciales	_ Tous les autres _ Beurre _ Crème fraîche _ Toutes les autres margarines
Produits sucrés	_ Sucre roux, blanc _ Sorbets "maison" _ Cacao pur _ Chocolat à cuire et à croquer _ Bonbons et sucettes acidulés ou mentholés _ Confiture, miel, gelée _ Jus de fruits frais ou du commerce 100% jus de fruits _ Eaux minérales gazeuses ou non _ Eau du robinet _ Infusions	_ Chocolat au lait en tablette ou en poudre _ Entremets et glace _ Nougats, dragées _ Tous les autres bonbons
Boissons	_ Condiments purs _ Sel	_ Toutes les boissons lactées _ Poudres pour boissons instantanées
Divers		_ Condiments en poudre _ Sauces du commerce

4. TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Il est inutile chez le nourrisson dont le régime peut être facilement contrôlé. Il est surtout conseillé lors des essais de réintroduction lorsqu'il s'agit de formes sévères et lorsqu'une ou plusieurs tentatives antérieures se sont soldées par un échec.(42)

4.1 Traitement des formes majeures.(70-71)

4.1.1 Le choc anaphylactique, oedèmes de Quincke sévères.

ADRENALINE, injectable en IM.

Chez le nourrisson de moins de 2 ans : 0,01 mg/kg à répéter si besoin après 5 à 20 minutes sous contrôle tensionnel.

4.1.2 Crise aiguë d'urticaire généralisé.

Corticothérapie d'action immédiate et anti-histaminique H1.

CELESTENE, 8mg/2ml en IV ou IM

CELESTENE, solution buvable en flacon compte-gouttes.

Chez le nourrisson et le jeune enfant :

- _ traitement d'attaque : 8 à 16 gouttes/kg/24 heures.
- _ traitement d'entretien : 4 gouttes/kg/24 heures.

POLARAMINE, 1 ampoule en IV, IM, ou SC chez les enfants de 30 mois à 15 ans.

4.2 Traitement des formes annexes. (70-71)

4.2.3 Affections gastrointestinales.

_ Antispasmodiques, antidiarrhéïques,

DEBRIDAT, poudre pour suspension buvable.

Chez le nourrisson jusqu'à 6 mois : 1/2 cuillère à café 2 à 3 fois par jour.

De 6 mois à 1 an : 1 cuillère à café 2 fois par jour.

De 1 à 5 ans : 1 cuillère à café 3 fois par jour.

IMODIUM, solution buvable avec compte-gouttes.

Enfant de plus de 2 ans : 0,1 mg/kg/jour en 2 ou 4 prises, soit 10 gouttes/kg/jour sans dépasser 30 gouttes/kg/jour. Cette posologie devra être répétée autant de fois qu'il y aura de selles liquides ou molles dans la journée sans dépasser 5 prises par jour.

SACOLENE PEDIATRIQUE, sachets.

L'importance de la réhydratation et sa voie d'administration (per os ou IV) doivent être adaptées à l'intensité de la diarrhée, l'âge et le terrain du sujet.

ADIARIL, MILUPA GES, ALHYDRATE...

Réhydratation orale : perte de poids < 10% (déshydratation légère à modérée) : 120 à 150 ml/kg/jour, dont 40 à 50ml/kg dans les 6 premières heures en prises fractionnées toutes les 15 à 30 minutes, puis toutes les 3 heures jusqu'à disparition de la diarrhée.

perte de poids > 10% (déshydratation sévère)
et/ou vomissements incoercibles et/ou signes de gravité,
hospitalisation d'urgence pour réhydratation par voie veineuse (par
glucosé isotonique à 5% + 3g/l de NaCl + 1g/l de gluconate de calcium +
0,5g/l de gluconate de Mg + 1,5g/l de K) : 120 à 150 ml/kg/24 heures,
dont 40 à 50 ml/kg en 4 heures, puis 40 à 50 ml/kg dans les 8 heures
suivantes, puis 40 à 50 ml/kg dans les 12 heures suivantes, avec
remplissage vasculaire en cas de collapsus.

NALCRON, Cromoglycate de sodium ampoules buvables à 100mg.

Il n'a qu'une action locale au niveau de la muqueuse intestinale et un effet protecteur au cours des hypersensibilités de type immédiat. Cette protection est le plus souvent partielle, dépendant probablement de la proportion entre les mastocytes muqueux, peu sensibles et les mastocytes sous-muqueux plus sensibles. En effet, il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane du mastocyte. Ainsi, un strict régime d'exclusion préalable, qui restaure les mastocytes sous-muqueux semble utile voire indispensable.

Le NALCRON limite l'absorption anormale d'allergènes (et/ou d'immun-complexes) par la muqueuse digestive présentant une inflammation locale due à la libération des médiateurs mastocytaires.

Sa posologie chez l'enfant est faible pour commencer (100mg) puis augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique (en général 300 à 600mg/j) sans dépasser 40mg/kg/24H.

Il est utilisé dans les manifestations digestives et extra-digestives :

- _ lorsque l'allergène ne peut être évité avec certitude
- _ lorsque les troubles persistent malgré l'éviction de l'allergène reconnu ou en cas de polysensibilisation fréquente.

4.2.2 Manifestations respiratoires.

- _ Bronchodilatateurs en aérosol, par voie orale et injectable

BRICANYL injectable par voie SC chez les enfants de plus de 2 ans : 0,005 à 0,01mg/kg.

VENTOLINE solution buvable, 1 cuillère-mesure de 5ml contient 2mg de salbutamol : 0,20 à 0,30mg/kg/jour.

De 1 mois à 2 ans : 1/2 cuillère-mesure 2 à 3 fois par jour;

De 2 ans à 6 ans : 1/2 à 1 cuillère-mesure 3 à 4 fois par jour.

VENTOLINE aérosol, 50mg/ml

Chez le nourrisson de moins de 18 mois, l'efficacité est inconstante : 0,01 à 0,03 ml/kg de Ventoline solution, sans dépasser 1ml.

4.2.3 Manifestations cutanées.

_ Antihistaminique H1 : Urticaire chronique.

POLARAMINE sirop à 0,1mg/ml :

Chez le nourrisson, 1 cuillère à café 1 à 2 fois par jour.

_ Corticothérapie locale, sous forme de pommade dans les eczémas secs et sous forme de crème ou de lait dans les eczémas suintants.

DERMOVAL crème dans les dermatoses du nourrisson de moins de 1 an. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.

_ Antiseptiques car les corticoïdes favorisent les réinfections

_ Bains à base de vaseline et de paraffine.

4.3 Traitement des risques de surinfections intestinales.(24-70)

La candidose digestive est la plus fréquente.

MYCOSTATINE suspension buvable, 24 doses de 1ml.

Chez le nourrisson, 5 à 30 doses par jour (soit 500000 à 3 millions UI).

FUNGIZONE suspension buvable.

Chez le nourrisson, 50mg/kg/24 heures, soit 1 cuillère à café par 10kg/24 heures.

L'allergie alimentaire peut, par les lésions qu'elle entraîne, faciliter le développement d'une hypersensibilité aux pneumallergènes : moisissures, pollen, poils d'animaux, poussières diverses...

Il convient de respecter des règles d'hygiène rigoureuse jusqu'à guérison de cette allergie, faute de quoi, un nouvel état allergique non alimentaire cette fois mais respiratoire (asthme) pourrait être constitué.

5. REINTRODUCTION DU LAIT DE VACHE.

5.1 Réintroduction du LV après un épisode de diarrhée microbienne aigüe.(42)

La réintroduction hâtive expose au risque d'induction d'une allergie aux PLV chez un enfant qui le tolérait jusque-là.

Il ne faut pas réintroduire immédiatement le lait de vache après la disparition des signes digestifs au cours des quatre premiers mois, il faut utiliser un hydrolysat auquel on substitue progressivement le lait

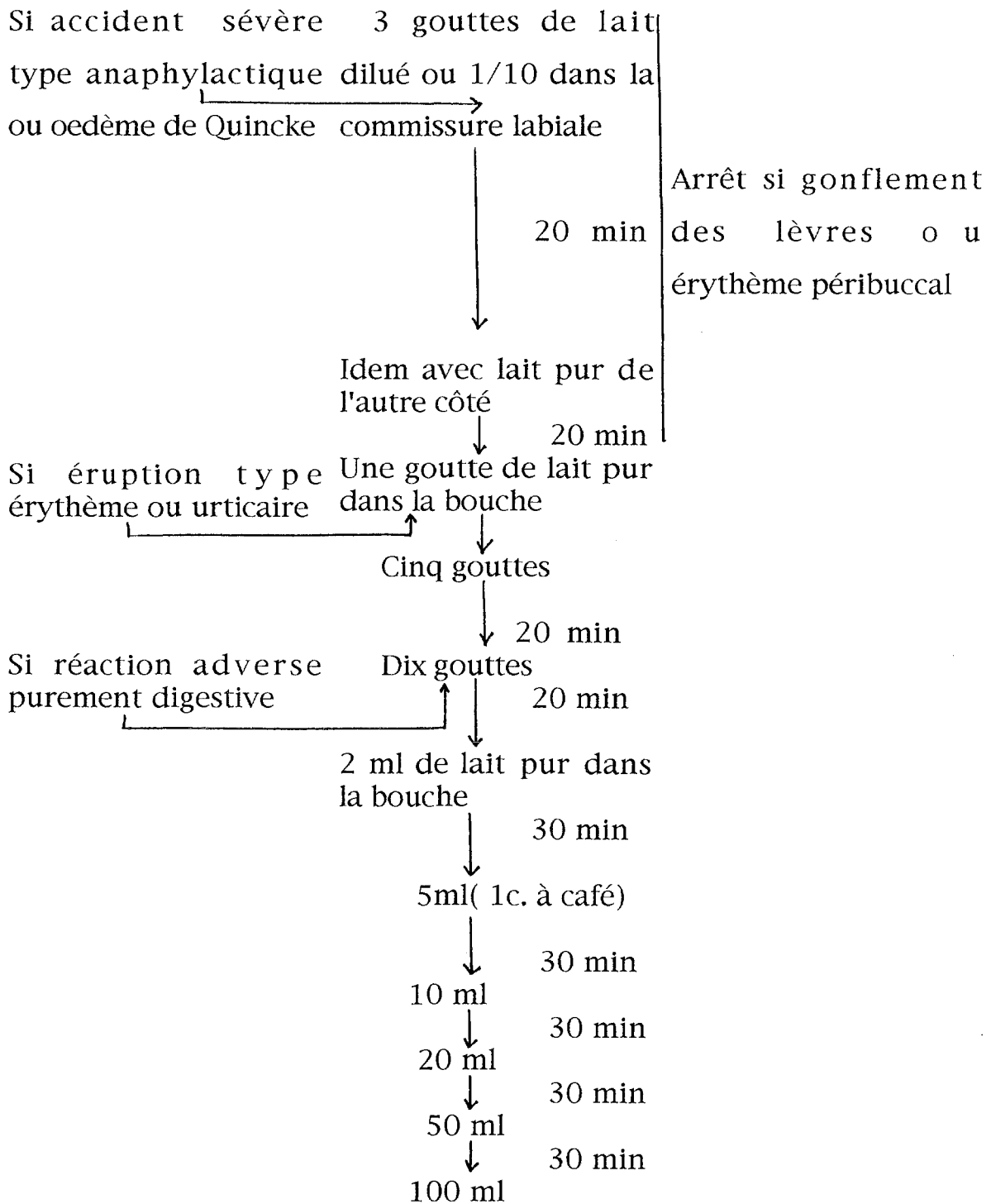
initial pendant deux ou trois semaines. Après deux ou trois échecs de réintroduction du lait, il est prudent de revenir aux hydrolysats pendant plusieurs semaines ou mois.

5.2 Réintroduction du LV chez un enfant allergique aux PLV.(42)

Il ne faut jamais tenter une réintroduction avant l'âge de un an. S'il s'agit d'une allergie sévère, il est prudent de réaliser cette tentative sous traitement par le Nalcron, en milieu hospitalier. Dans le cas d'une allergie modérée purement digestive, il peut être demandé aux parents d'introduire prudemment du fromage dans l'alimentation de l'enfant. Le fromage est pratiquement dépourvu de protéines solubles et est essentiellement constitué de caséine, donc généralement mieux toléré par les enfants avec une allergie aux PLV authentique. La négativité des tests à la caséine permet ainsi dans certains cas de réintroduire cet aliment.

Pour la réintroduction du lait, il est prudent de pratiquer immédiatement avant un test de provocation labiale car si ce dernier reste positif il est préférable de ne pas poursuivre la tentative. Tout symptôme cutané ou digestif impose l'arrêt. Dans le cas contraire on parvient en quelques heures à une ration normale.

Protocole de réintroduction du LV en milieu hospitalier.(42)



CONCLUSION

CONCLUSION

L'intolérance aux protéines de lait de vache est une forme d'allergie alimentaire qui touche principalement les nourrissons. Sa première place parmi les allergies alimentaires de l'enfant et les problèmes particuliers qu'elle pose justifient qu'on s'y intéresse.

Le terme d'intolérance habituellement utilisé devrait être abandonné au profit du terme plus précis d'allergie aux protéines du lait de vache.

L'allergie aux PLV apparaît généralement avant l'âge de un an et est dans 75 à 80% des cas transitoire.

L'acquisition de la tolérance orale est un phénomène important qui reste encore incompris.

Pendant longtemps, on a cru que le développement du système immunitaire local était l'élément le plus important de l'acquisition de la tolérance orale. Mais il semble que ce phénomène soit beaucoup plus complexe. La sensibilisation par le lait de femme pourrait être un facteur de retard ou de défaut d'installation de la tolérance.

L'exclusion très prolongée du lait de vache ne semble pas éviter dans certains cas l'apparition d'une autre manifestation allergique respiratoire ou cutanée.

Pour instituer des mesures préventives chez les nourrissons à risque, il faut avant tout, identifier ceux qui sont à risque.

Malgré, l'utilisation du taux d'IgE du sang du cordon, l'histoire familiale reste toujours le meilleur moyen de prédiction du risque atopique.

Le lait de la mère est alors sans aucun doute le meilleur choix pour l'enfant à condition bien sûr qu'une sensibilisation par l'allaitement soit évitée par des mesures préventives diététiques et environnementales.

Les laits à base de protéines de soja ont été longtemps discrédités, mais leur utilisation dans l'allergie aux PLV est possible lorsque la fonction digestive du nourrisson est complètement restaurée.

Par contre, la substitution au lait de vache des laits hypoallergéniques expose à un risque d'échec puisque ces préparations comportent encore des peptides de PM suffisant pour déclencher une réponse immunitaire. Ils ne peuvent donc être utilisés qu'en prévention

Les formules à hydrolyse poussée représentent donc la plus grande sécurité en dépit de leur prix élevé, de leur goût désagréable et des rares cas d'intolérance observés.

Dans tous les cas, l'allergénicité d'une formule utilisée dans l'allergie aux PLV devrait être confirmée par des provocations en double aveugle contre placebo.

Les industriels et les pédiatres devraient travailler ensemble pour :

- _ Développer de meilleures méthodes d'identifications des composés toujours allergéniques dans les formules hydrolysées.
- _ Développer des formules plus savoureuses avec une plus grande proportion de petits peptides.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1- DUPONT C.

Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire.

Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (3), 204-208.

2- MONERET-VAUTRIN D.A.

Physiopathologie de l'allergie alimentaire.

Le praticien, 1982, 425, 11-24.

3- LEROY S.

Les laits hypoallergéniques : nouvelles formules d'alimentation lactée premier âge ; rôle dans la prévention et l'allergie chez le nourrisson.

Thèse de pharmacie, Bordeaux II, 1991.

4-SCOTT H., BRANDTZAEG P.

Pathogenesis of food protein intolerance.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 48-52.

5- WALKER W. A.

Summary and future directions.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 4-6.

6- PAUPE J.

Allergie alimentaire.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

7- KLEINMAN R. E., WALKER W. A.

The development of barrier function of gastrointestinal tract.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 34-37.

8- LINDBERG T., BORULF S., JAKOBSSON I.

Digestion of milk proteins in infancy.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 29-33.

9- FERGUSON A.

Definitions and diagnosis of food intolerance and food allergie :
Consensus and controversy.

J. Pediatr, 1992, 121 (5), 7-11.

10- GARSON J.

Les allergies alimentaires.

Thèse de pharmacie, Grenoble I, 1988.

11- WALKER W. A.

Transmucosal passage of antigens.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

12- WAHN U.

Antigens in cow's milk and hen's egg allergy.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

13-SAVILATHI E., KUITUNEN M.

Allergenicity of cow milk proteins.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 12-20.

14- MISON-PROCUREUR M.

Les aliments lactés hypoallergéniques dans l'intolérance aux protéines
de lait de vache.

Thèse de pharmacie, Aix Marseille II, 1988.

15- WALKER-SMITH J. A.

Cow milk-sensitive enteropathy : Predisposing factors and treatment.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 111-115.

16- BUSINCO L., BRUNO G., GIAMPIETRO J.P., CANTANI A.

Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 21-28.

17- CHOURAQUI J. P.

Les enfants qui ne supportent pas le lait.

La pratique médicale, 1988, 41, 9-22.

18- KJELLMAN N.I.M.

Epidemiology of food allergy.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

19- MARTIN ESTEBAN M.

Adverse food reactions in childhood : Consept, importance, and present problems.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 1-3.

20- VENTURA A., GRECO L.

Cow's milk allergy in the first year of life.

Acta Paediatr. Scand., 1988, *Suppl* 348, 3-13.

21- PAUPE J.

Classification des phénomènes allergiques et ontogénie du système immunitaire.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

22- ZOPPI G.

Hypoallergenic milks (HA formulas) in infant nutrition.

Pediatr. med. Chir., 1993, 15 (2), 131-135.

23- MOLKHOU P., DE MONTIS G.

Les signes cliniques d'appel.

Le praticien, 1982, 425, 35-39.

24- DE MONTIS G., MOLKHOU P., BERMAN D.

Principes thérapeutiques.

Le praticien, 1982, 425, 45-50.

25- SCHMITZ J., NAVARRO J.

Peut-on prévenir l'allergie en agissant sur l'alimentation de la première enfance?

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 265-266.

26-POLANCO I.

Current status of digestive intolerance to food protein.

J. Pédiatr., 1992, 121 (5), 108-110.

27- HILL D.J., BALL G., HOSKING C.S., WOOD P.R.

Gamma-interferon production in cow milk allergy.

Allergy, 1993, 48 (2), 75-80.

28- HILL D.J., FIRER M.A., BALL G., HOSKING C.S.

Natural history of cows' milk allergy in children : immunological outcome.

Clin. Exp. Allergy, 1993, 23 (2), 124-131.

29- BEYRAND-MOURGUES P.

Laits hypoallergéniques et allaitement maternel en prévention de l'allergie.

Thèse de médecine, Bordeaux II, 1989.

30- MURRAY K.F., CHRISTIE D.L.

Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea.

J. Pédiatr., 1993, 122 (1), 90-92.

31- KAHN A., MOZIN M.J., REBUFFAT E., BLUM D., CASIMIR G.,
DUCHATEAU J., JOST R., PAHUD J.

Difficulty in initiating and maintaining sleep associated with cow's milk allergy in infants.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

32- VISAKORPI J.K.

Food allergy and the gut.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

33- FREIER S., ERAN M., SURANYI Y.

Antigen presentation.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

34- ROUSSELET G.

Allergie au lait de vache : Peut-être un test en vue.

L'officiel de la pharmacie, 1994, (3), 7.

35- DE WECK A.L., DERER M., MORRISSON-SMITH G., BRAQUEMOND P.,
STADLER B.M., GUERIN B.

Détection quantitative d'IgE totales et d'IgE spécifiques par bandelettes
Immunodot : Une nouvelle technologie pour le dépistage des maladies
allergiques.

Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (1), 13-21.

36- BRUNET D., RUFIN P., PATY E., SCHEINMAN P.

Exploration clinique.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

37- PAUPE J., SCHEINMAN P.

Exploration immuno-allergologique in vitro.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

38- CRONER S.

Prediction and detection of allergy development : Influence of genetic
and environmental factors.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 58-63.

39- BURKS A.W., SAMPSON H.A.

Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 64-71.

40- GIRARDET Ph., LE BARS M.A.

Régime de l'intolérance aux protéines de lait de vache.

Encycl. Méd. Chir. (Paris), Ed. Techniques, Pédiatrie, 1992, 4002H35,4p.

41- LEE Y.H.

Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 47-50.

42- PAUPE J.

Allergie au lait de vache.

Allergologie Pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

43- WAHN U., WAHL R., RUGO E.

Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolyzed protein formulas.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 80-84.

44- MEDJAD-GUILLOU N., HENOCQ A., ARNAUD-BATTANDIER F.

L'hydrolyse des protéines modifie-t-elle l'acceptabilité et la tolérance digestive d'un lait pour nourrissons ?

Ann. Pédiatr. (Paris), 1992, 39 (3), 202-206.

45- STROBEL S.

Dietary manipulation and induction of tolerance.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 74-79.

46- MORAN J.R.

Effets of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 90-94.

47- MOLKHOUS P.

Laits hypoallergéniques (HA) et laits hautement hydrolysés :

Quelles différences ? Quelles indications ?

Dialogue, 1994, (200), 1-2.

48- TOUNIAN P., GIRARDET J.Ph., JOSSET P., PAULIAT S.,

BOCCON-GIBOD L., FONTAINE J.L.

Intolérance aux hydrolysats de protéines du lait de vache à manifestations digestives.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 665-666.

49- VANDENPLAS Y., DENEYER M., SACRE L., LOEB H.

Influence of feeding breast milk, adapted milk formula, and a new hypoallergenic formula on allergic manifestations in infants : A field study.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

50- RENNER B., RAMET J.L., BIDAT E., PARAT S., ELIAZORD G.,

LAGARDERE B.

Intolérance aux protéines du lait de vache et lait hypoallergénique.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 755-756.

51- SARLES J.

L'intolérance aux hydrolysats de protéines.

Pédiatrie, 1992, 47, 795-797.

52- JOST R.

Physiochemical treatment of food allergens : Application to cow's milk proteins.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

53- LEARY H.L.

Non clinical testing of formulas containing hydrolyzed milk protein.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 42-46.

54- BRANGER B., SARLES J.

A propos des formules lactées hypoallergéniques.

Pédiatrie, 1993, 48 (7/8), 579.

55- CANTANI A., TOUNIAN P., GIRARDET J.P., PAULIAT S., FONTAINE J.L.

Intolérance aux hydrolysats de protéines du lait de vache.

Arch. fr. Pédiatr., 1993, 50 (3), 271-272.

56- KLEINMAN R.E.

Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 116-121.

57 - SCHWARTZ R.H., AMONETTE M. S.

Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always "hypoallergenic".

J. Pediatr., 1991, 119 (5), 839.

58- PUTET G.

Allaitement maternel et facteurs de croissance.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 264.

59- FARRIAUX J.P., GHISOLFI J., NAVARRO J., PUTET G., REY J.,

RICOUR CL., RIEU D., SCHMITZ J., VIDAILHET M.

L'alimentation du nourrisson normal.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 261.

60 - DURAND P.

Prevention of food allergy in infants and children.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

- 61- KIM K., KELLER M.A., HEINER D.C.
Immunoglobulin G subclasses in human colostrum, milk and saliva.
Acta Paediatr., 1992, 81, 113-118.
- 62- FALTH-MAGNUSSON K., KJELLMAN N.I.M., MAGNUSSON K.E.
Effets of various types of diets on food allergy in the infant.
Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl.* 351, 53-56.
- 63- JUCHET A., DUTAU A.
Evolution naturelle de l'allergie alimentaire.
Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (1), 49-53.
- 64- CANT A.J.
The symptomatology of food allergy.
Nestlé Nutrition Workshop Series.
Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.
- 65- KUNZ C., LONNERDAL B.
Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk.
Acta Paediatr., 1992, 81, 107-112.
- 66- DE WECK A.L.
Immunologic diagnostic tests in food allergy.
Nestlé Nutrition Workshop Series.
Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.
- 67- ANDRE F., ANDRE C., DESCOS L., COLINL., CAVAGNA S.
Diagnosis of food allergy by counting IgE-positive duodenal cells.
Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (2), 119-123.
- 68- LORENZ F., SEID M., TANGERMANN R., WAHN V.
Detection of casein antigen in regular and hypoallergenic formula proteins by ELISA : Characterization of formula protein fractions according to their molecular weights.
Nestlé Nutrition Workshop Series.
Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

69- INPEX : Informations nouveautés pharmaceutiques.

Cahier spécial Milupa, 1994, 114, 8 p.

70- DICTIONNAIRE VIDAL

Editions du Vidal, 1994, 1985 p.

71- DOROSZ P.H.

Guide pratique des médicaments, Ed. Maloine, 1992, 1607 p.

72- CLOT J.

L'immunologie en questions.

Document du laboratoire INAVA, 2ème édition, 103 p.

73- SCHMITZ J., DIGEON B., CHASTANG C., DUPOUY D., LEROUX B.,

ROBILLARD P., STROBEL S.

Effets of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow milk proteins.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 85-89.

74- ISOLAURI E., SUOMALAINEN H., KAILA M., JALONEN T., SOPPIE.,

VIRTANEN E., ARVILOMMI H.

Local immune response in patients with cow milk allergy : Follow-up of patients retaining allergy or becoming tolerant.

J. Pediatr., 1992, 120 (1), 9-15.

75- MALLET E., HENOCQ A.

Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 95-100.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES PAR ORDRE ALPHABETIQUE

- 67- ANDRE F., ANDRE C., DESCOS L., COLIN L., CAVAGNA S.
Diagnosis of food allergy by counting IgE-positive duodenal cells.
Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (2), 119-123.
- 29- BEYRAND-MOURGUES P.
Laits hypoallergéniques et allaitement maternel en prévention de l'allergie.
Thèse de médecine, Bordeaux II, 1989.
- 54- BRANGER B., SARLES J.
A propos des formules lactées hypoallergéniques.
Pédiatrie, 1993, 48 (7/8), 579.
- 36- BRUNET D., RUFIN P., PATY E., SCHEINMAN P.
Exploration clinique.
Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.
- 39- BURKS A.W., SAMPSON H.A.
Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies.
J. Pediatr., 1992, 121 (5), 64-71.
- 16- BUSINCO L., BRUNO G., GIAMPIETRO J.P., CANTANI A.
Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas.
J. Pediatr., 1992, 121 (5), 21-28.
- 64- CANTANI A.J.
The symptomatology of food allergy.
Nestlé Nutrition Workshop Series.
Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.
- 55- CANTANI A., TOUNIAN P., GIRARDET J.P., PAULIAT S., FONTAINE J.L.
Intolérance aux hydrolysats de protéines du lait de vache.
Arch. fr. Pédiatr., 1993, 50 (3), 271-272.

17- CHOURAQUI J. P.

Les enfants qui ne supportent pas le lait.

La pratique médicale, 1988, 41, 9-22.

72- CLOT J.

L'immunologie en questions.

Document du laboratoire INAVA, 2ème édition, 103 p.

38- CRONER S.

Prediction and detection of allergy development : Influence of genetic and environmental factors.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 58-63.

24- DE MONTIS G., MOLKHOU P., BERMAN D.

Principes thérapeutiques.

Le praticien, 1982, 425, 45-50.

66- DE WECK A.L.

Immunologic diagnostic tests in food allergy.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

35- DE WECK A.L., DERER M., MORRISSON-SMITH G., BRAQUEMOND P., STADLER B.M., GUERIN B.

Détection quantitative d'IgE totales et d'IgE spécifiques par bandelettes Immunodot : Une nouvelle technologie pour le dépistage des maladies allergiques.

Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (1), 13-21.

70- DICTIONNAIRE VIDAL

Editions du Vidal, 1994, 1985 p.

71- DOROSZ P.H.

Guide pratique des médicaments, Ed. Maloine, 1992, 1607 p.

1- DUPONT C.

Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire.

Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (3), 204-208.

60 - DURAND P.

Prevention of food allergy in infants and children.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

62- FALTH-MAGNUSSON K., KJELLMAN N.I.M., MAGNUSSON K.E.

Effets of various types of diets on food allergy in the infant.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl.* 351, 53-56.

59- FARRIAUX J.P., GHISOLFI J., NAVARRO J., PUTET G., REY J.,

RICOUR CL., RIEU D., SCHMITZ J., VIDAILHET M.

L'alimentation du nourrisson normal.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 261.

9- FERGUSON A.

Definitions and diagnosis of food intolerance and food allergie :

Consensus and controversy.

J. Pediatr, 1992, 121 (5), 7-11.

33- FREIER S., ERAN M., SURANYI Y.

Antigen presentation.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

10- GARSON J.

Les allergies alimentaires.

Thèse de pharmacie, Grenoble I, 1988.

40- GIRARDET Ph., LE BARS M.A.

Régime de l'intolérance aux protéines de lait de vache.

Encycl. Méd. Chir. (Paris), Ed. Techniques, Pédiatrie, 1992, 4002H35,4p.

27- HILL D.J., BALL G., HOSKING C.S., WOOD P.R.

Gamma-interferon production in cow milk allergy.

Allergy, 1993, 48 (2), 75-80.

28- HILL D.J., FIRER M.A., BALL G., HOSKING C.S.

Natural history of cows' milk allergy in children : Immunological outcome.

Clin. Exp. Allergy, 1993, 23 (2), 124-131.

69- INPEX : Informations nouveautés pharmaceutiques.

Cahier spécial Milupa, 1994, 114, 8 p.

74- ISOLAURI E., SUOMALAINEN H., KAILA M., JALONEN T., SOPPIE.,
VIRTANEN E., ARVILOMMI H.

Local immune response in patients with cow milk allergy : Follow-up of patients retaining allergy or becoming tolerant.

J. Pediatr., 1992, 120 (1), 9-15.

52- JOST R.

Physiochemical treatment of food allergens : Application to cow's milk proteins.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard schmidt, 1988, 17, 301 p.

63- JUCHET A., DUTAU A.

Evolution naturelle de l'allergie alimentaire.

Rev. fr. Allergol., 1993, 33 (1), 49-53.

31- KAHN A., MOZIN M.J., REBUFFAT E., BLUM D., CASIMIR G.,
DUCHATEAU J., JOST R., PAHUD J.

Difficulty in initiating and maintaining sleep associated with cow's milk allergy in infants.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

61- KIM K., KELLER M.A., HEINER D.C.

Immunoglobulin G subclasses in human colostrum, milk and saliva.

Acta Paediatr., 1992, 81, 113-118.

56- KLEINMAN R.E.

Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 116-121.

7- KLEINMAN R. E., WALKER W. A.

The development of barrier function of gastrointestinal tract.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 34-37.

18- KJELLMAN N.I.M.

Epidemiology of food allergy.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

65- KUNZ C., LONNERDAL B.

Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk.

Acta Paediatr., 1992, 81, 107-112.

53- LEARY H.L.

Non clinical testing of formulas containing hydrolyzed milk protein.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 42-46.

41- LEE Y.H.

Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 47-50.

3- LEROY S.

Les laits hypoallergéniques : Nouvelles formules d'alimentation lactée premier âge ; rôle dans la prévention et l'allergie chez le nourrisson.

Thèse de pharmacie, Bordeaux II, 1991.

8- LINDBERG T., BORULF S., JAKOBSSON I.

Digestion of milk proteins in infancy.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 29-33.

68- LORENZ F., SEID M., TANGERMANN R., WAHN V.

Detection of casein antigen in regular and hypoallergenic formula proteins by ELISA : Characterization of formula protein fractions according to their molecular weights.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

75- MALLET E., HENOCQ A.

Long-term prevention of allergic diseases by protein hydrolysate formula in at-risk infants.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 95-100.

19- MARTIN ESTEBAN M.

Adverse food reactions in childhood : Concept, importance, and present problems.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 1-3.

44- MEDJAD-GUILLOU N., HENOCQ A., ARNAUD-BATTANDIER F.

L'hydrolyse des protéines modifie-t-elle l'acceptabilité et la tolérance digestive d'un lait pour nourrissons ?

Ann. Pédiatr. (Paris), 1992, 39 (3), 202-206.

14- MISON-PROCUREUR M.

Les aliments lactés hypoallergéniques dans l'intolérance aux protéines de lait de vache.

Thèse de pharmacie, Aix Marseille II, 1988.

47- MOLKHOU P.

Laits hypoallergéniques (HA) et laits hautement hydrolysés :

Quelles différences ? Quelles indications ?

Dialogue, 1994, (200), 1-2.

23- MOLKHOU P., DE MONTIS G.

Les signes cliniques d'appel.

Le praticien, 1982, 425, 35-39.

2- MONERET-VAUTRIN D.A.

Physiopathologie de l'allergie alimentaire.

Le praticien, 1982, 425, 11-24.

46- MORAN J.R.

Effets of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 90-94.

30- MURRAY K.F., CHRISTIE D.L.

Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea.

J. Pediatr., 1993, 122 (1), 90-92.

6- PAUPE J.

Allergie alimentaire.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

21- PAUPE J.

Classification des phénomènes allergiques et ontogénie du système immunitaire.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

42- PAUPE J.

Allergie au lait de vache.

Allergologie Pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

37- PAUPE J., SCHEINMAN P.

Exploration immuno-allergologique in vitro.

Allergologie pédiatrique, Ed. Flammarion, 1994, 636 p.

26-POLANCO I.

Current status of digestive intolerance to food protein.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 108-110.

58- PUTET G.

Allaitement maternel et facteurs de croissance.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 264.

50- RENNER B., RAMET J.L., BIDAT E., PARAT S., ELIAZORD G.,
LAGARDERE B.

Intolérance aux protéines du lait de vache et lait hypoallergénique.

Arch. fr. Pédiatr., 1992, 49, 755-756.

34- ROUSSELET G.

Allergie au lait de vache : Peut-être un test en vue.

L'officiel de la pharmacie, 1994, (3), 7.

51- SARLES J.

L'intolérance aux hydrolysats de protéines.

Pédiatrie, 1992, 47, 795-797.

13-SAVILAHTI E., KUITUNEN M.

Allergenicity of cow milk proteins.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 12-20.

73- SCHMITZ J., DIGEON B., CHASTANG C., DUPOUY D., LEROUX B.,
ROBILLARD P., STROBEL S.

Effets of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow
milk proteins.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 85-89.

25- SCHMITZ J., NAVARRO J.

Peut-on prévenir l'allergie en agissant sur l'alimentation de la première
enfance?

Arch. fr. Pediatr., 1992, 49, 265-266.

4- SCOTT H., BRANDTZAEG P.

Pathogenesis of food protein intolerance.

Acta Paediatr. Scand., 1989, *Suppl* 351, 48-52.

57 - SCHWARTZ R.H., AMONETTE M. S.

Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always "hypoallergenic".

J. Pediatr., 1991, 119 (5), 839.

45- STROBEL S.

Dietary manipulation and induction of tolerance.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 74-79.

48- TOUNIAN P., GIRARDET J.P., JOSSET P., PAULIAT S.,
BOCCON-GIBOD L., FONTAINE J.L.

Intolérance aux hydrolysats de protéines du lait de vache à manifestations digestives.

Arch. fr. Pediatr., 1992, 49, 665-666.

49- VANDENPLAS Y., DENEYER M., SACRE L., LOEB H.

Influence of feeding breast milk, adapted milk formula, and a new hypoallergenic formula on allergic manifestations in infants : A field study.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

20- VENTURA A., GRECO L.,

Cow's milk allergy in the first year of life.

Acta Paediatr. Scand., 1988, *Suppl* 348, 3-13.

32- VISAKORPI J.K.

Food allergy and the gut.

Nestlé Nutrition Workshop Series.

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

12- WAHN U.

Antigens in cow's milk and hen's egg allergy.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

43- WAHN U., WAHL R., RUGO E.

Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolyzed protein formulas.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 80-84.

5- WALKER W. A.

Summary and future directions.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 4-6.

11- WALKER W. A.

Transmucosal passage of antigens.

Nestlé Nutrition Workshop Series

Food Allergy (New York), Ed. Eberhard Schmidt, 1988, 17, 301 p.

15- WALKER-SMITH J. A.

Cow milk-sensitive enteropathy : Predisposing factors and treatment.

J. Pediatr., 1992, 121 (5), 111-115.

22- ZOPPI G.

Hypoallergenic milks (HA formulas) in infant nutrition.

Pediatr. med. Chir., 1993, 15 (2), 131-135.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Chapître I

LES PROTEINES DU LAIT DE VACHE

1-COMPARAISON LAIT DE VACHE/LAIT DE FEMME	p 10
2-COMPOSITION PROTEIQUE DU LAIT DE VACHE	p 11
3-ANTIGENICITE ET ALLERGENICITE	p 13
3-1 Antigénicité et allergénicité des PLV	p 14
3-2 Modification de l'antigénicité	p 15
4-GENESE DE L'ALLERGIE AUX PLV	p 15
4-1 Sensibilisation in utéro	p 15
4-2 Sensibilisation par le lait maternel	p 16
4-3 Sensibilisation lors de l'ingestion d'un biberon de complément	p 16

Chapître II

MECANISMES PHYSIOLOGIQUES DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

1-ACCES DES ANTIGENES ALIMENTAIRES DANS LA MUQUEUSE	p 19
1-1 Digestion des antigènes alimentaires	p 19
1-2 Cas du nourrisson	p 19
1-3 Passage des molécules à travers la barrière intestinale	p 19
2-LE SYSTEME IMMUNITAIRE LOCAL	p 20
2-1 Constitution du système immunologique local	p 20
2-2 Cellules immunocompétentes	p 21
2-3 Situation du nourrisson	p 23
2-4 Fonction immunitaire des entérocytes	p 23

3-PASSAGE TRANSMUCOSAL DES ANTIGENES	p 24
4-REPOSE IMMUNITAIRE NORMALE DU TUBE DIGESTIF	p 26
5-LA REACTION ALLERGIQUE	p 28
5-1 Mémorisation de l'antigène	p 28
5-2 Rôle de la perméabilité intestinale	p 29
5-3 Réponse allergique	p 29
5-3-1 Hypersensibilité immédiate : Type I	p 30
5-3-2 Hypersensibilité à complexes immuns : Type III	p 31
5-3-3 Hypersensibilité retardée : Type IV	p 31
5-4 Processus inflammatoire	p 31
5-5 Processus sécrétoire	p 31
5-6 Processus cytotoxique	p 32
5-7 Système IgE-mastocytes	p 32
6-FACTEURS FAVORISANT L'ALLERGIE ALIMENTAIRE	p 33
6-1 Le terrain	p 33
6-2 L'âge	p 34
6-3 L'immaturation de la muqueuse intestinale	p 34
6-4 L'étanchéité de la muqueuse intestinale	p 35
6-5 Les lésions digestives	p 35
6-6 Le déficit immunitaire	p 36
6-7 Le modèle d'alimentation	p 37
6-8 La chimie	p 37
6-9 Dose et fréquence d'administration de l'antigène	p 38
6-10 Conclusion	p 38
7-TOLERANCE ORALE	p 39

Chapître III

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

1-LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES	p 44
1-1 La diarrhée	p 44
1-2 Les colites	p 44
1-3 Les vomissements	p 44
1-4 Tableau aigu	p 45
1-5 L'anaphylaxie gastrointestinale	p 45
1-6 La gastroentérite aiguë au lait de vache	p 45
1-7 Forme chronique	p 46
1-8 La gastroentéropathie allergique éosinophilique	p 46
1-9 La colique infantile	p 46
1-10 Autres manifestations	p 47
2-MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES	p 47
2-1 Le choc anaphylactique	p 47
2-2 Manifestations cutanées	p 48
2-2-1 L'eczéma	p 48
2-2-2 La dermatite atopique	p 48
2-2-3 L'urticaire	p 48
2-2-4 L'angiooedème	p 49
2-3 Manifestations ORL	p 49
3-AUTRES MANIFESTATIONS	p 50

Chapître IV

DIAGNOSTIC DE L'INTOLERANCE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

1-INTERROGATOIRE	p 53
2-DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE	p 54
2-1 Recherche d'une hyperéosinophilie	p 54
2-2 Dosage des IgE sériques totales	p 54
2-2-1 PRIST	p 54
2-3 Dosage des IgE spécifiques	p 56
2-3-1 RAST	p 56
2-3-2 TDBH	p 57
2-4 Détection quantitative d'IgE totales et d'IgE spécifiques par bandelettes Immunodot	p 57
2-5 Dosage des IgG spécifiques et de leurs sous-classes	p 59
2-6 Test de transformation lymphocytaire	p 60
3-TESTS CUTANES	p 61
3-1 Prick test	p 61
4-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	p 62
5-TEST DE PROVOCATION ET D'EXCLUSION DES PLV	p 63
5-1 Régime d'exclusion	p 63
5-2 Test de provocation	p 64
6-AUTRES TESTS	p 65
6-1 Recherche d'une cytokine : TNF alpha	p 65
6-2 Mesure du gamma interféron	p 65
6-3 Diagnostic par dénombrement des cellules duodénales IgE positives	p 65

Chapître V

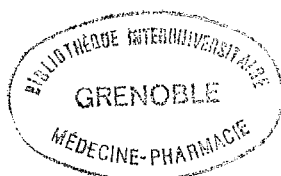
EVOLUTION NATURELLE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE	p 67
1-EN FONCTION DE L'ALIMENT	p 67
2-EN FONCTION DE L'AGE D'APPARITION	p 67
3-EN FONCTION DES RESULTATS PARACLINIQUES	P 68
4-ALLERGIE ALIMENTAIRE ET AUTRES MANIFESTATIONS ATOPIQUES	p 68

Chapître VI

TRAITEMENT ET PREVENTION DE L'INTOLERANCE AUX PLV	p 70
1-ALLAITEMENT MATERNEL	p 71
1-1 Composition du lait maternel	p 71
1-2 Mécanismes de protection du lait maternel	p 75
1-3 Efficacité de l'allaitement dans la prévention de l'IPLV	p 76
1-3-1 Effet de l'élimination antigénique durant la grossesse	p 76
1-3-2 Effet de l'élimination antigénique durant la lactation	p 77
1-4 Conclusion	p 77
2-LES SUBSTITUTS A BASE DE PROTEINES DE SOJA	p 78
3-LES HYDROLYSATS DE CASEINE ET DE LACTOSERUM	p 79
3-1 Méthodes pour altérer le potentiel allergénique des PLV	p 81
3-1-1 Traitement à la chaleur	p 81
3-1-2 Hydrolyse enzymatique	p 84
3-2 Les laits hypoallergéniques (HA) = Les laits à hydrolyse partielle ou laits adaptés hydrolysés	p 86
3-3 Les laits diététiques hydrolysés = laits à hydrolyse poussée	p 93

3-4 Comment garantir "l'hypoallergénicité" d'un substitut du lait?	p 101
3-4-1 Méthodes physicochimiques	p 101
3-4-2 Méthodes immunochimiques	p 103
3-4-3 Les tests cliniques	p 104
3-4-4 Responsabilités des industriels dans l'évaluation non clinique	p 105
3-5 Intolérance aux hydrolysats de protéines	p 105
3-5-1 Cas des formules à hydrolyse partielle, HA	p 105
3-5-2 Cas des formules à hydrolyse poussée	p 107
3-5-3 Comparaison de l'activité allergénique entre les différents types d'hydrolysats (lactosérum, caséine, collagène de boeuf-soja)	p 108
3-6 Effets à long terme de l'utilisation des hydrolysats	p 109
3-6-1 Tolérance à long terme des formules hydrolysées	p 109
3-6-2 Prévention à long terme des maladies allergiques	p 110
3-7 Modalités de prescription des laits hydrolysés	p 111
3-7-1 En complément de l'allaitement maternel	p 111
3-7-2 En relai de l'allaitement	p 111
3-7-3 Alimentation du nourrisson à risque allergique	p 111
3-8 Indications préventives des laits hypoallergéniques	p 113
3-9 Régime d'un nourrisson intolérant aux PLV de plus de quatre mois	p 113
3-10 Régime de l'intolérance aux PLV	p 115
4-TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE L'IPLV	p 120
4-1 Traitement des formes majeures	p 121
4-1-1 Le choc anaphylactique et l'oedème de Quincke	p 121
4-1-2 Crise aiguë d'urticaire généralisé	p 121
4-2 Traitement des formes annexes	p 121
4-2-1 Affections gastrointestinales	p 121
4-2-2 Manifestations respiratoires	p 123

4-2-3 Manifestations cutanées	p 124
4-3 Traitement des risques de surinfections intestinales	p 125
5-REINTRODUCTION DU LAIT DE VACHE	p 125
5-1 Réintroduction du LV après un épisode de diarrhée microbienne aigüe	P 125
5-2 Réintroduction du LV chez un enfant allergique aux PLV	P 126
CONCLUSION	p 129



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Intolérance aux protéines de lait de vache
chez le nourisson -

CANDIDAT : M G O D E A U - M E N D L O W I C T Z

Vu

GRENOBLE, le 12 Mai 1995

Le Président du Jury

J. Hélim

Vu

GRENOBLE, le 18 Mai 1995

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT



INTOLERANCE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE CHEZ
LE NOURRISSON

THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mme GODEAU - MENDLOWICTZ Sylvie

RESUME

L'intolérance aux protéines du lait de vache est une des principales allergies alimentaires du nourrisson.

Le lait de vache est constitué de plusieurs fractions protéiques susceptibles de déclencher une réaction allergique chez le nourrisson dont le système immunitaire digestif est immature.

Il est intéressant de connaître les mécanismes immunopathologiques impliqués, les divers symptômes qui en découlent, les méthodes de diagnostic et l'évolution naturelle de cette allergie.

Ce travail tente d'autre part de déterminer le meilleur substitut au lait de vache pour prévenir et prendre en charge ce problème.

MOTS CLES

ALLERGIE - LAIT DE VACHE - NOURRISSON