

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des sciences Biologiques et des sciences Agronomiques

Département de Biochimie-Microbiologie



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de fin d'étude en Master des Sciences Alimentaires

Option : Biochimie de la nutrition

Thème

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) : la place du lait de chamelle comme une nouvelle alternative à la nutrition des personnes allergiques

Présenté par :

HAMAMI Amira

CHALA Kenza

Devant le jury :

| <i>Nom et Prénom</i> | <i>Grade</i> | <i>Qualité</i> | <i>Lieu d'Exercice</i> |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------|
| <i>SI-AHMED ZENNIA S.</i> | <i>Maître de conférences A</i> | <i>Présidente</i> | <i>UMMTO</i> |
| <i>SENANI-OULARBI N.</i> | <i>Maître de conférences B</i> | <i>Promotrice</i> | <i>UMMTO</i> |
| <i>BEDOUHENE-FENANE S.</i> | <i>Maître de conférences B</i> | <i>Examinatrice</i> | <i>UMMTO</i> |

Année universitaire 2019-2020

Remerciement

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant qui nous a donné la santé, le courage et la patience afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à présenter nos remerciements à Mme SENANI-OULARBI N. Maître de conférences de classe B, à la faculté des sciences Biologiques et des sciences Agronomiques au Département de Biochimie-Microbiologie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour sa précieuse aide, ses orientations et le temps qu'elle nous a accordé et d'avoir accepté l'encadrement de ce mémoire.

Nous adressons nos remerciements à notre examinatrice Mme BEDOUHENE-FENANE S Maître de conférences de classe B à la faculté des sciences Biologiques et des sciences Agronomiques au Département de Biochimie-Microbiologie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nos remerciements et de notre profonde gratitude vont aussi à notre présidente du jury Mme SI-AHMED ZENNIA S. Maître de conférence de classe A à la faculté des sciences Biologiques et des sciences Agronomiques au Département de Biochimie-Microbiologie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury.

En ce moment précis, toutes nos pensées vont vers nos honorables parents en reconnaissance de leur esprit de sacrifice et de dévouement ainsi qu'à leur soutien constant –moral et matériel- et ce, pour nous avoir permis de construire un avenir certain en réalisant nos rêves.

Enfin, nous devons beaucoup à tous nos amis qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mon très cher père

Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, et ses encouragements, un faible témoignage de ma Profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal, je t'aime papa

A ma très chère mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Je te dédie ce modeste travail. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie, je t'aime fort.

A mes frères Kociela et Mohamed que j'aime tant Pour leurs petits mots et leurs soutiens

A Amira ma binôme, une personne qui a une place spéciale dans mon cœur, une sœur, une amie qui a été à mes côtés tout au long de cette année qui a partagé avec moi beaucoup de choses. Merci d'être toi-même

Kenza.

Dédicace

À ma chère mère

Ma dame de fer ma force ma source de vie d'amour et d'affection qui m'a appris le sens de responsabilité, je te remercie pour l'éducation exemplaire que tu m'as donné et pour tous les sacrifices faits pour moi et mes frères, je te remercie pour la femme forte et qui n'a pas peur des défis que je suis devenue aujourd'hui, je t'aime.

À mon cher père

Le pilier de notre famille notre guerrier je te dédie fièrement mon modeste travail et j'espère que cela te rendra fier après toutes les difficultés que tu as eu dans ta vie merci papa pour tout et j'espère que tu es fier de moi, je t'aime.

À la mémoire de mes grands-parents à mon grand père à l'homme au cœur le plus tendre de la terre et ma grand-mère à l'exemple de ma mère qui est le mien, je vous aime vous me manquais. Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

À mes 2 tantes extraordinaires Tata Houria et Tata Djamila je vous remercie d'avoir été là pour moi.

À ma binôme Kenza une femme exceptionnelle hors du commun je la remercie pour tous les moments passés ensemble et pour la femme qu'elle est, j'encourage toute femme de prendre exemple sur elle.

Amira.

Sommaire

| | Pages |
|---|--------------|
| Introduction générale | 1 |
| I. Généralités sur les allergies | 2 |
| 1.1. Les maladies allergiques | 2 |
| 1.2. les allergènes | 2 |
| 1.3. Les allergies alimentaires | 3 |
| 1.3.1. Les types d'allergies alimentaires | 4 |
| 1.3.1.1. L'allergie au lait | 6 |
| II. Généralités sur le lait | 6 |
| 1.1. Composition du lait | 6 |
| 2.2. Comparaisons de la composition des laits des différentes espèces laitières | 7 |
| 2.1. Le lait de vache | 7 |
| 2.2. Les protéines du lait | 7 |
| 2.3. Protéines du lait de vache | 7 |
| 2.4. Paradoxe du lait | 10 |
| 2.5. L'allergie aux protéines du lait de vache | 10 |
| 2.5.1. Physiopathologie et classification | 12 |
| 2.5.2. Mécanismes immunologiques de l'APLV | 14 |
| 2.5.3. Les signes cliniques | 16 |
| 2.5.4. Le diagnostic de l'APLV | 17 |
| 2.5.5. Facteurs de risque associés à l'apparition de l'APLV | 17 |
| 2.5.6. Les allergènes du lait de vache | 18 |
| 2.5.6.1. Les allergènes majeurs | 19 |
| 2.5.6.1.1. La fraction des caséines | 19 |
| 2.5.6.1.2. Le lactosérum | 20 |
| 2.5.6.2. Les allergènes mineurs | 22 |
| 2.5.7. Les alternatives du lait de vache | 23 |
| 2.5.8. Les données sur la réactivité croisée des allergènes d'autres laits avec le lait de vache | 23 |
| III. Généralité sur le lait camelin | 25 |
| 3.1. Les particularités du lait de chamelle | 25 |
| 3.1.1. Effets bénéfiques du lait de chamelle | 26 |
| 3.2. Les protéines du lait de chamelle | 26 |
| 3.2.1. Les caractéristiques des protéines du lait de chamelle | 27 |
| 3.3. Les données sur l'allergénicité, l'immunogénicité et la réactivité croisée des protéines du lait de chamelle avec le lait de vache | 28 |
| 3.4. Les données sur les caractéristiques antigéniques des protéines du lait de chamelle et leur réactivité immunologique croisée avec les protéines du lait de vache | 30 |
| 3.5. Les données sur l'immunoréactivité des protéines du lait camelin avec les sérums d'enfant atteints d'APLV | 35 |
| Conclusion | 38 |
| Références bibliographiques | 39 |

Liste des abréviations

AA : Acides aminés

APLV : L'allergie aux protéines du lait de vache (Cow's Milk Protein Allergy (CMPA))

α S-Cas : Alpha S-caséine

α S1-Cas : AlphaS1-caséine

α S2-Cas : AlphaS2-caséine

β -Cas : bêta-caséine ;

κ -Cas : kappa-caséine

α -Lac : α -lactalbumine

β -Lg : Bêta-lactoglobuline

Bos d : *bos Domesticus*

BSA : Albumine sérique bovine

CB : Caséines Bovine

CC : Caséines Camelines

CICBAA : Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire

CPA : Cellules présentatrice des antigènes

DBPCFC : Epreuves alimentaires en double aveugle contrôlées par placebo (Double-blind, placebo-controlled food challenge)

EAACI : Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

ECF-A : Facteur de chimiotaxie qui attire les polynucléaires éosinophiles (Eosinophilic Chemotactic Factor of Anaphylaxis)

ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay)

E. coli : *Escherichia coli*

IFN- γ : Interferon gamma

IgE : Immunoglobuline de classe E

IgG : Immunoglobuline de classe G

IgM : Immunoglobuline de classe M

Igs : Immunoglobulines

IL4, 5, 10 : Interleukines 4, 5, 10

IP : Intrapéritonéale

I. résiduelle : immunoréactivité résiduelle

KDa : kilodaltons

LF : Lactoferrine

L. monocytogenes : *Listeria monocytogenes*

LSB : Lactosérum Bovin

LSC : Lactosérum Camelin

LT : Leucotriènes

LTh2 : Les cellules T auxiliaire de type 2

Ly B : Lymphocytes B

NCF-A : Facteur chimiotactique neutrophile de l'anaphylaxie (Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis)

NIAID : L'Institut National des Maladies Allergiques et Infectieuses (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PAF : Facteur activant les plaquettes (Platelet Activating Factor)

PAGE : Électrophorèse sur gel de polyacrylamide (Polyacrylamide gel electrophoresis)

PG : Prostaglandines

RAST : Test de radioallergosorbant (Radioallergosorbent test)

PAGE-SDS : Électrophorèse sur gel de polyacrylamide contenant du dodécyl sulfate de sodium (Polyacrylamide gel electrophoresis containing sodium dodecyl sulfate)

SEIPA : Syndrome d'entérocolite induite par des protéines alimentaires (Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES))

SPT : Test de piquûre cutanée (Skin prick test)

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

TGF- β : Facteur de croissance transformateur (Transforming growth factor)

TH0 : Cellules T naïves (Naive T cell)

Th1 et Th2 : Les cellules T auxiliaires (The T helper cells)

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha (Tumor necrosis factor alpha)

T reg : Cellules T régulatrices

USDA : USDA Département de l'Agriculture des États-Unis (United States Department of Agriculture)

Index des figures

| N° | Titre | Page |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Physiologie de l'hypersensibilité de type I. | 14 |
| 2 | Mécanismes des réactions allergiques aux protéines du lait. | 16 |
| 3 | Structure 3D de la bêta-lactoglobuline. | 21 |
| 4 | Alignement des séquences des caséines β bovine (P02666) et cameline (Q9TVD0). | 27 |
| 5 | (A) PAGE-native alcaline des caséines acides du lait de chamelle, de vache et du lait maternel. | 31 |
| 6 | (A) PAGE-native alcaline des protéines du lactosérum de chameau, de vache et du lait humain. | 32 |
| 7 | (A) PAGE-SDS suivie par immunoblot (Western blot) des caséines du lait de chamelle et de vache. (B)PAGE- SDS suivie par immunoblot (Western blot) des protéines du lactosérum de chameau et du lait de vache. | 33 |
| 8 | L'ELISA d'inhibition des IgE (ELISA indirect) des protéines du lait de vache et de chamelle. | 34 |
| 9 | Immunoréactivité des protéines sériques camelines. | 36 |
| 10 | Immunoréactivité des protéines sériques camelines. | 36 |

Index des tableaux

| N° | Titre | Page |
|-------------|---|-----------|
| I | les allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte (données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire CICBAA). | 4 |
| II | Les différents désordres et les mécanismes impliqués dans les allergies alimentaires. | 5 |
| III | Composition brute (g/L) des laits de différents mammifères. | 7 |
| IV | Principales caractéristiques des principales protéines du lait bovin. | 9 |
| V | Composition des principales protéines du lait maternel et du lait de vache. | 10 |
| VI | Classification de Gell et Coombs. | 13 |
| VII | Principales caractéristiques des allergènes du lait de vache. | 19 |
| VIII | Concentration moyenne (g/L) des protéines dans différents laits de mammifères. | 21 |
| IX | Comparaisons des séquences d'acides aminés des principales protéines de différentes espèces de mammifères. | 24 |

Résumé

L'allergie aux protéines du lait bovin (APLV) est l'une des allergies alimentaires infantiles les plus courantes dans le monde, elle est considérée comme une réponse exagérée du système immunitaire à un antigène normalement inoffensif. Il n'existe aucun remède ni traitement pour cette hypersensibilité, les patients doivent éviter strictement l'allergène, les protéines du lait d'autres mammifères (bufflonne, chèvre, brebis) ont une similarité antigénique avec ceux du lait bovin et il n'y a donc aucun avantage à les utiliser comme préventif à cette allergie. De nombreuses recherches ont été effectuées sur le lait de chamelle comme une nouvelle source de protéines pour les enfants atteints d'APLV, ce dernier se singularise du fait de l'absence complète de la principale protéine allergène, la β -lactoglobuline (β -Lg). Ces recherches ont été basées sur l'étude de l'allergénicité, l'immunogénicité, la réactivité croisée, les caractéristiques antigéniques et la réactivité immunologique des protéines du lait de vache avec les protéines du lait de chamelle, en utilisant plusieurs techniques *in vitro* telles que l'ELISA, des techniques électrophorétiques et des tests *in vivo*. Ces études ont démontré une absence de similitude immunologique entre les protéines du lait de chamelle et du lait de vache avec un risque d'une immunoréactivité résiduelle notable pour les protéines sériques du lait de chamelle. Ces résultats obtenus avec le lait de chamelle peuvent être considérés, comme un critère important du point de vue nutritionnel et clinique, dont le but de l'utiliser, comme une nouvelle source de protéines pour la nutrition des enfants atteints d'APLV.

Mots clés : Allergie, APLV, protéines du lait de vache, protéines du lait de chamelle, β -lactoglobuline, immunoréactivité.

Abstract

Bovine Milk Protein Allergy (CMPA) is one of the most common infant food allergies worldwide, and is believed to be an exaggerated response of the immune system to a normally harmless antigen. There is no cure or treatment for this hypersensitivity, patients should strictly avoid the allergen, the proteins in the milk of other mammals (buffalo, goat, sheep) have antigenic similarity to those in bovine milk and there is no therefore has no advantage in using them as a preventive to this allergy. Much research has been carried out on camel milk as a new source of protein for children with CMPA, which stands out due to the complete absence of the main allergenic protein, β -lactoglobulin (β -Lg). This research was based on the study of allergenicity, immunogenicity, cross-reactivity, antigenic characteristics and immunological reactivity of cow's milk proteins with camel's milk proteins, using several in vitro techniques such as as ELISA, electrophoretic techniques and in vivo tests. These studies demonstrated an absence of immunological similarity between the proteins of camel's milk and cow's milk with a risk of a noticeable residual immunoreactivity for serum proteins of camel's milk. These results obtained with camel milk can be considered, as an important criterion from a nutritional and clinical point of view, including the purpose of using it, as a new source of protein for the nutrition of children with CMPA.

Key words: Allergy, CMPA, cow's milk protein, camel's milk protein, β -lactoglobulin, immunoreactivity.

Introduction

Introduction générale

Le lait est l'un des nutriments les plus importants et les plus élémentaires introduits tôt dans notre alimentation (Guétouache *et al.*, 2014), les protéines du lait de vache sont généralement utilisées pour la nutrition des nourrissons et des jeunes enfants lorsque l'allaitement est insuffisant, ou impossible Mart. Malheureusement, cette substitution peut entraîner parfois des problèmes nutritionnels et immunologiques, dont la plus fréquente est l'allergie aux protéines du lait bovin (El-Agamy, 2007 ; Elagamy, 2016).

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) appelée aussi en anglais (CMPA pour cow's milk protein allergy) est l'une des allergies alimentaires infantiles les plus courantes dans le monde, et sa prévalence n'a cessé d'augmenter au fil des ans. Elle est considérée comme une réponse exagérée du système immunitaire à un antigène normalement inoffensif, à savoir, les protéines du lait de vache. En Algérie, elle est estimée à 3,6% (Boughellout *et al.*, 2015) ; cependant, des différences sont observées entre les études et les pays, bien que la plupart des enfants dépassent leur allergie, certains la conserve à vie (Maimone *et al.*, 2015 ; Maryniak *et al.*, 2018).

Des alternatives sont recommandées, telles que d'autres types de protéines et leurs hydrolysats. Néanmoins, les protéines des laits d'autres mammifères (bufflonne, chèvre, brebis, ânesse et jument) ont une similarité antigénique avec ceux du lait bovin, il n'y a donc aucun avantage à les utiliser comme préventif à cette allergie

Le lait camelin est connu surtout pour ses "vertus thérapeutiques" et les propriétés uniques de ses protéines, par rapport à ceux du lait bovin et ceux du lait d'autres espèces animales (El-Agamy *et al.*, 2009 ; Sakandar *et al.*, 2018). Il se singularise du fait de l'absence complète de la protéine allergène : la β -lactoglobuline (β -lg) (Si Ahmed Zennia, 2015). De ce fait les protéines du lait camelin peuvent donner des réponses antigéniques complètement différentes de celles des protéines du lait bovin.

Le but de notre recherche bibliographique est de rassembler les données sur l'allergénicité des protéines du lait de vache, du lait camelin et les données portant sur l'utilisation du lait camelin, comme une nouvelle alternative aux enfants allergiques aux protéines du lait de vache, en se basant sur les travaux de recherche effectués dans ce sens.

I. Généralités sur l'allergie

Le terme « allergie » a été inventé par Clemens Von Pirquet en 1906 pour attirer l'attention sur la propension inhabituelle de certains individus à développer des signes et des symptômes de réactivité ou « réactions d'hypersensibilité », lorsqu'ils sont exposés à certaines substances (Huber, 2006 ; Galli *et al.*, 2008).

Les maladies allergiques sont un problème de santé mondial, ils affectent un milliard de personnes dans le monde et leur prévalence devrait passer à quatre milliards d'ici 2050 (EAACI, 2014).

La définition acceptée de l'allergie est « une réaction d'hypersensibilité déclenchée par des mécanismes immunologiques » (Lifschitz et Szajewska, 2014), une telle réaction peut se produire en cas de contact entre une protéine étrangère « un allergène » et des tissus corporels qui y sont sensibles, l'allergie peut atteindre les tissus par contact direct avec la peau ou les muqueuses ou à travers la circulation sanguine après absorption (Elagamy, 2016)

1.1. Les maladies allergiques

Les maladies allergiques sont des troubles multifactoriels complexes, avec des interactions de facteurs génétiques, environnementaux et socioéconomiques déterminant l'expression de la maladie et conduisant à différents phénotypes (Simon, 2018).

Les principales maladies allergiques chroniques comprennent la rhinite (Bousquet *et al.*, 2008), l'asthme (Pinart *et al.*, 2015), la dermatite atopique (Bieber, 2008), les maladies gastro-intestinales et les maladies induites par les allergies alimentaires (Simon *et al.*, 2010).

Plusieurs mécanismes sont impliqués, mais de nombreux patients souffrent de réactions induites par l'immunoglobuline E (IgE) (Johansson *et al.*, 2004) ; cependant, tous les sujets sensibles sont asymptomatiques (Bousquet *et al.*, 2008) et tous les individus souffrant de maladies allergiques ne sont pas sensibles, ce qui suggère que la relation entre les symptômes d'allergie et la sensibilité positive aux IgE n'est pas encore claire (Bousquet *et al.*, 2008 ; Pinart *et al.*, 2015), les symptômes commencent souvent tôt dans la vie, mais les phénotypes cliniques des maladies allergiques varient avec l'âge (Bel, 2004).

1.2. Les allergènes

Il existe deux principaux types d'allergènes, le premier type englobe tout environnement non infectieux, toute substance qui peut induire la production d'IgE « sensibilisant », ainsi la réexposition ultérieure du sujet à cette substance induit une réaction allergique (Galli *et al.*, 2008 ; Alcocer *et al.*, 2016).

Les sources courantes d'allergènes comprennent les pollens de graminées et d'arbres, squames animales (excréments de peau et de fourrure), matières fécales, particules d'acariens, certains aliments (notamment les arachides, les noix, le poisson, les crustacés, laits et œufs), latex, certains médicaments et venins d'insectes.

Le deuxième type est une substance environnementale non infectieuse qui peut induire une réponse immunitaire adaptative associée à une inflammation locale, mais on pense qu'il se produit indépendamment des IgE (Galli *et al.*, 2008 ; Alcocer *et al.*, 2016).

1.3. Les allergies alimentaires

L'allergie alimentaire est une préoccupation majeure de santé publique dans le monde. Elle a été estimée de 1% à 2% affectant la population adulte et de 5% à 8% chez les enfants de moins de 3 ans (Sampson, 2016 ; Messina et Venter, 2020).

Selon l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI) environ 17 millions de personnes en Europe souffrent des allergies (Alcocer *et al.*, 2016). En France, elles affectent environ 3,5% de la population générale et 7% à 8% de la population pédiatrique, l'allergie au lait touche surtout de jeunes enfants, qui pour la plupart en guérissent spontanément vers l'âge de 3 ans (Kanny *et al.*, 2001). En Algérie, la prévalence de l'allergie alimentaire reste toujours mal décrite en raison du manque d'études épidémiologiques (Boughellout et Zidoune, 2010).

L'allergie alimentaire peut être définie comme une sensibilité à médiation immunitaire aux protéines alimentaires. Chez les enfants, les aliments qui déclenchent le plus souvent des réactions allergiques sont : l'œuf, le lait de vache, les arachides, les noix, le soja et le blé (Savage et Johns, 2015). Pour les adultes, cette liste comprend les poissons et les crustacés en plus des arachides et des noix (Tableau I). Les réactions allergiques peuvent être potentiellement mortelles lorsqu'elles impliquent détresse respiratoire et/ou cardiovasculaire. Cependant, la plupart des réactions ne sont pas graves et provoquent des troubles chroniques, tels que la dermatite atopique et les troubles gastro-intestinaux (Galli *et al.*, 2008 ; Wang et Sampson, 2009 ; Alcocer *et al.*, 2016).

L'allergie alimentaire affecte les enfants, les adolescents et les adultes, chacun avec des aliments uniques et une histoire naturelle distincte. Malgré ces différences, la gestion des allergies alimentaires à tout âge consiste à l'évitement strict de l'allergène alimentaire et au traitement des accidents d'expositions avec des médicaments. Cependant, de nouvelles approches thérapeutiques se sont mises en place, comme l'immunothérapie spécifique aux allergènes qui vise à modifier la réponse allergique à un allergène alimentaire afin que le patient devienne désensibilisé (Iweala *et al.*, 2018).

Tableau I : les allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte (données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire CICBAA) (Moneret-Vautrin, 2008).

| Allergènes | 0 - 1 an 147 enfants (%) | 1 - 3 ans 359 enfants (%) | 3 - 15 ans 468 enfants (%) | Adultes 287 (%) |
|---|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Œuf | 77,5 | 69,6 | 24,3 | 6,3 |
| Lait | 29,2 | 25,6 | 7 | 3,5 |
| Arachide | 19,7 | 37,6 | 49,3 | 10,1 |
| Fruits à coque | 2,7 | 4,4 | 10,2 | 15,7 |
| Légumineuses | 0,6 | 4,4 | 13,4 | 5,9 |
| Poissons | 0,6 | 5 | 10 | 3,1 |
| Prunoïdées | 0 | 0 | 0 | 31,3 |
| Avocat, banane, châtaignes, kiwi | 0,6 | 1,3 | 5,3 | 22,6 |
| Apiacées | 0 | 0 | 1,7 | 16,4 |
| Blé, céréales | 0,6 | 6,4 | 2,7 | 13,2 |

Les observations enregistrées dans la base de données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) correspondent aux critères diagnostiques établis par le groupe de travail de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI) (Moneret-Vautrin, 2008).

1.3.1. Les types d'allergies alimentaires

L'Institut national des maladies allergiques et infectieuses (National Institute of Allergy and Infectious Diseases NIAID) divise les réactions alimentaires indésirables en réaction à médiation IgE (allergies alimentaires) et non à médiation IgE (intolérances alimentaires), elles peuvent aussi résulter d'une combinaison de mécanismes IgE et non IgE.

L'immunoglobuline induite par une allergie alimentaire est une réaction allergique aux aliments qui est médiée par IgE et survient dans les 2 heures suivant la consommation, elle engendre une variété de symptômes qui affectent généralement le système respiratoire, cutanée, gastro-intestinale et/ou des systèmes cardiovasculaires.

Les réactions à médiation cellulaire (intolérances) (Non médiée par les IgE) sont également immunisées, mais surviennent généralement pendant plus de 1 à 2 heures après l'ingestion de l'aliment déclencheur, elles incluent le syndrome d'entérocolite induite par des protéines alimentaires (SEIPA) ou Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) et la proctocolite, la SEIPA se caractérise par des vomissements répétitifs et une diarrhée (Wang et Sampson, 2009 ; Messina et Venter, 2020).

Le tableau II résume les différents désordres et les mécanismes impliqués dans les allergies alimentaires.

Tableau II : Les différents désordres et les mécanismes impliqués dans les allergies alimentaires (Wang et Sampson, 2009).

| Désordre | Mécanisme | Caractéristiques cliniques | Immunopathologie | Déclencheurs alimentaires courants |
|--|---------------------|---|--|---|
| Urticaire / œdème de Quincke, anaphylaxie | IgE | Symptômes cutanés, gastro-intestinaux et respiratoires. | La réticulation des IgE entraîne la libération de médiateurs. | Allergènes majeurs - Lait, œuf, blé, soja, arachide, noix, poissons et crustacés. |
| Syndrome d'allergie orale | IgE | Symptômes oropharyngés légers principalement (prurit, œdème de Quincke). | Sensibilisation primaire au pollen protéines homologues à protéines alimentaires dans certains fruits / des légumes. | Fruits et légumes crus. |
| Anaphylaxie dépendante de la nourriture et induite par l'exercice | IgE | La nourriture ne déclenche l'anaphylaxie que si l'ingestion est suivie d'exercice. | Amélioration de la libération des mastocytes et altération de la perméabilité intestinale lorsque l'ingestion de nourriture est suivie d'exercice. | Le blé, les crustacés et le céleri sont le plus souvent rapporté déclencheurs. |
| La dermatite atopique | IgE mixte / non IgE | maladie inflammatoire chronique de la peau, prurigineuse. | Activation médiée par les IgE de la peau mastocytes; infiltration en phase tardive cellules inflammatoires, y compris éosinophiles et cellules T. | Œuf, blé, lait, soja et autres. |
| Gastro-entéropathies éosinophiles | IgE mixte / non IgE | Dysphagie, mauvaise croissance, plaintes abdominales (nausées, vomissements). | Infiltration éosinophile du tractus gastro-intestinal. | Plusieurs aliments. |
| Entérocolite induite par les protéines alimentaires | Non IgE | Vomissements retardés, diarrhée 2 heures après l'ingestion, cas graves - hypotension dans 15 %. | TNF α augmenté, TGF β diminué. | Lait, soja, céréales. |
| Proctocolite induite par les protéines alimentaires | Non IgE | Selles striées de sang chez les nourrissons. | Infiltration éosinophile dans le côlon. | Lait et soja, peuvent se produire via lait maternel. |

TGF- β : Facteur de croissance transformateur (Transforming growth factor) ; **TNF α** : Facteur de nécrose tumorale alpha (Tumor necrosis factor alpha) ; **IL-5** : Interleukines 5 ; **IgE** : Immunoglobuline de classe E.

1.3.1.1. L'allergie au lait

L'allergie au lait est l'une des allergies courantes chez les enfants et les bébés, tandis que l'intolérance au lactose est courante chez les adultes. L'allergie au lait est très distincte de l'intolérance au lactose, malgré les symptômes différents, les confusions entre les conditions allergiques aux produits laitiers et à leurs médiateurs sont courantes.

Elle est cliniquement une réaction immunologique anormale aux protéines du lait, qui peut être due à l'interaction entre une ou plusieurs protéines du lait et un ou plusieurs mécanismes immunitaires et entraînant une réaction médiée IgE. D'un autre côté, les réactions n'impliquant pas le système immunitaire sont l'intolérance aux protéines du lait et l'intolérance au lactose. L'intolérance aux protéines du lait produit un non-IgE anticorps et il n'est pas détecté par les tests sanguins d'allergies, pendant ce temps il ya production d'une gamme de symptômes très similaires aux symptômes de l'allergie aux protéines du lait (El Agamy, 2011 ; Rangel *et al.*, 2016)

II. Généralités sur le lait

Le lait est une denrée ancienne utilisée par l'homme depuis la préhistoire, il est une composante essentielle du régime alimentaire (Visioli et Strata, 2014).

Le lait est le premier aliment de l'homme. Il est le seul à pouvoir revendiquer en tout temps et tous lieux le statut d'aliment universel, au moins pour la première partie de la vie de l'être humain. De par sa valeur nutritive, ce produit s'intègre dans une alimentation saine et équilibrée. Il constitue un aliment complet qui garantit un apport non négligeable en protéines, lipides, sels minéraux notamment le calcium, le phosphore et les vitamines (Boulaouad et Belouahri, 2019 ; Franzoi *et al.*, 2019). Le lait et ses dérivés apportent des micro et macronutriments essentiels à l'alimentation lorsqu'ils sont consommés conformément aux directives nationales appropriées, en particulier dans la petite enfance (Marangoni *et al.*, 2018).

Le lait, selon Le Département de l'Agriculture des États-Unis (en anglais : United States Department of Agriculture USDA) est une sécrétion lactée stérile des glandes mammaires obtenue par traite complète d'un ou plusieurs animaux et considérée comme exempte de colostrum (Aqib *et al.*, 2019).

Le lait était défini en 1908 au cours du congrès international de la répression des Fraudes à Genève comme étant « Le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée, le lait doit être recueilli proprement et ne doit pas contenir de colostrum » (Debabi et Kouadri, 2015).

Le Codex Alimentarius, (1999) le définit comme étant la sécrétion mammaire normale d'animaux de traite obtenue à partir d'une ou plusieurs traites, sans rien y ajouter ou en soustraire, destinée à la consommation comme lait liquide ou à un traitement ultérieur.

Selon (Aboutayeb, 2009), le lait est un liquide blanc, opaque, de saveur légèrement sucrée, constituant un aliment complet et équilibré, sécrété par les glandes mammaires de la femme et par celles des mammifères femelles pour la nutrition des jeunes (Sehli, 2017).

1.1. Composition du lait

Il ya autant de laits différents qu'il existe de mammifères au monde (Boubezari, 2010). Les principaux constituants du lait sont donc par ordre décroissant :

- de l'eau très majoritairement ;
- des glucides principalement représentés par le lactose ;
- des lipides essentiellement des triglycérides rassemblés en globules gras ;
- des protéines : caséines rassemblées en micelles, albumines et globulines solubles ;
- des sels et minéraux à l'état ionique et moléculaire ;
- des éléments à l'état de traces mais au rôle biologique important : enzymes, vitamines, oligo-éléments ... (Pougheon, 2001).

2.2. Comparaisons de la composition des laits des différentes espèces laitières

Le lait est le seul aliment prévu par la nature pour assurer la croissance des jeunes mammifères, bien qu'ayant des caractéristiques communes, il existe des différences aussi bien quantitatives que qualitatives permettant à chaque espèce une croissance optimale de son jeune (Pougheon, 2001).

La composition du lait varie selon les espèces animales (Tableau III), les races au sein de la même espèce, d'une laitière à une autre, la période de lactation et le régime alimentaire (Konte, 1995).

Tableau III : Composition brute (g/L) des laits de différents mammifères (Hazebrouck, 2016).

| | Vache | Brebis | Chèvre | Anesse | Jument | Chamelle | Femme |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|
| Lactose | 44 - 49 | 41 - 59 | 42 - 50 | 58 - 74 | 58 - 70 | 33 - 58 | 63 - 70 |
| Lipides | 35 - 39 | 50 - 90 | 35 - 45 | 3 - 18 | 5 - 20 | 26 - 56 | 35 - 40 |
| Protéines | 31 - 38 | 45 - 70 | 25 - 39 | 15 - 18 | 15 - 28 | 25 - 45 | 9 - 17 |

2.1. Le lait de vache

L'introduction du lait de vache dans l'alimentation est une très longue tradition, le lait et les produits laitiers bovins font partie de l'alimentation humaine de la naissance à la vieillesse depuis des millénaires (Marangoni *et al.*, 2018). Il est l'un des aliments les plus consommés dans le monde entier, sa popularité provient principalement de sa haute valeur nutritive, son appétence et sa disponibilité (Bahna, 2002).

2.2. Les protéines du lait

Tous les laits de mammifères ont la même composition protéique de base et il y a de fortes homologues de structure entre les protéines du lait des différentes espèces : 85% entre le lait de vache et le lait de brebis ou le lait de chèvre, 97% entre le lait de brebis et le lait de chèvre, plus les espèces sont proches, plus les homologues sont importantes, ce qui explique les réactivités croisées entre les laits des différentes espèces (Vilain, 2010).

2.3. Les protéines du lait de vache

Le lait de vache contient environ 30 à 35 g de protéines par litre, l'action de la chymosine (présure) ou l'acidification du lait à pH 4,6 permet d'obtenir deux fractions :

Le lactosérum (lactosérum), qui constitue environ 20% des protéines du lait de vache et le coagulum (caillé), qui contient environ 80% des protéines du lait de vache.

Le lactosérum contient essentiellement des protéines globulaires, les principales protéines du petit lait sont, la β -lactoglobuline (β -Lg) et L' α -lactalbumine (α -Lac), elles sont synthétisées dans la glande mammaire, tandis que d'autres, comme l'albumine sérique bovine (BSA), la Lactoferrine (LF) et les immunoglobulines (Igs) viennent du sang,

Dans le coagulum, la fraction de caséine (Cas) comprend quatre protéines codées par différents gènes portés sur le même chromosome : α S1-Cas, α S2-Cas, β -Cas et κ -Cas (Wal, 2002 ; Schütte et Paschke, 2007 ; Wang *et al.*, 2016).

Les principales protéines du lait bovin sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Principales caractéristiques des principales protéines du lait bovin (Schütte et Paschke, 2007).

| Protéines (Concentration des protéines du lait en %) | Concentration (g/l) | poids moléculaire (kDa) | Nombre de résidus d'acides aminés par molécule |
|--|---------------------|-------------------------|--|
| Lactosérum (20%) (~ 5 g/l) | | | |
| β-Lg (10%) | 3 - 4 | 18,3 | 162 |
| α-Lac (5%) | 1 - 1,5 | 14,2 | 123 |
| Igs (3%) | 0,6 - 1,0 | 150 | - |
| BSA (1%) | 0,1 - 0,4 | 66,3 | 582 |
| LF (traces) | 0,09 | 76,1 | 703 |
| Caséine (80%) (~ 30g/l) | | | |
| αS1-Cas (32%) | 12 - 15 | 23,6 | 199 |
| αS2-Cas (10%) | 3 - 4 | 25,2 | 207 |
| β-Cas (28%) | 9 - 11 | 24,0 | 209 |
| κ-Cas (10%) | 3 - 4 | 19,0 | 169 |

β -Lg : Bêta-lactoglobuline ; **α -Lac** : L' α -lactalbumine ; **Igs** : Immunoglobulines ; **BSA** : Albumine sérique bovine ; **LF** : Lactoferrine ; **α S1-Cas** : AlphaS1-caséine ; **α S2-Cas** : AlphaS2-caséine ; **β -Cas** : bêta-caséine ; **κ -Cas** : kappa-caséine.

2.4. Le paradoxe du lait

Il est bien connu que le lait maternel est le meilleur aliment pour les nourrissons, mais lorsque l'allaitement n'est pas disponible, le lait provenant d'autres espèces ou préparations pour nourrissons est généralement utilisé comme substitut du lait maternel, cette substitution peut conduire à certains problèmes nutritionnels et immunologiques, l'un d'eux est l'allergie aux protéines du lait. Dans ce contexte, le terme allergie au lait se concentre sur l'allergie causée par les protéines du lait de vache, c'est l'une des allergies alimentaires les plus courantes chez l'enfant (Lifschitz et Szajewska, 2014 ; Elagamy, 2016).

2.5. L'allergie aux protéines du lait de vache

L'Allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est l'allergie alimentaire la plus courante qui affecte les enfants en particulier les nourrissons, elle est souvent dépassée (Bahna, 2002 ; Rangel *et al.*, 2016) et moins souvent observée chez les enfants plus âgés et les adultes, avec une incidence d'environ 2% à 7,5% dont les études basées sur la population dans différents pays (Fiocchi *et al.*, 2010). En Algérie, elle est estimée à 3,6% (Boughellout *et al.*, 2015). La substitution du lait maternel par le lait de vache a entraîné une augmentation de l'incidence de cette maladie (Carvalho-Junior, 2001).

Les protéines du lait de vache représentent la première source d'antigènes rencontrée en grande quantité pendant la petite enfance (Isolauri et Turjanmaa, 1996). Les différences de compositions protéiques entre le lait de vache et le lait maternel peuvent être l'une des raisons qui induisent l'allergie au lait de vache des nourrissons. De plus, la teneur en matériel immunologique est plus élevée dans le lait maternel que dans le lait de vache, ce qui peut renforcer les fonctions immunitaires des nourrissons et prévenir les allergies au lait (Tableau V) (Lara-Villoslada *et al.*, 2005 ; Fiocchi *et al.*, 2010 ; Tsabouri *et al.*, 2014).

Tableau V : Composition des principales protéines du lait maternel et du lait de vache (Rangel *et al.*, 2016).

| Protéines | Lait de femme (mg/ml) | Lait de vache (mg/ml) |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| α -lactalbumine | 2,2 | 1,2 |
| Caséine α -S1 | 0 | 11,6 |
| Caséine α -S2 | 0 | 3,0 |
| β -caséine | 2,2 | 9,6 |
| κ -caséine | 0,4 | 3,6 |
| Immunoglobulines | 0,8 | 0,6 |
| Lactoferrine | 1,4 | 0,3 |
| β -lactoglobuline | 0 | 3,0 |
| Lysozyme | 0,5 | Etat de trace |
| Albumine sérique | 0,4 | 0,4 |
| Autres | 0,8 | 0,6 |

La β -Lg est considérée comme l'allergène le plus important, car elle n'est pas présente dans le lait maternel et elle donne le taux le plus élevé (66%) de difficultés orales positives

chez les enfants allergiques au lait, bien que la caséine montre le taux le plus élevé de réactivité aux tests cutanés (68%). La polysensibilisation à plusieurs protéines se produit souvent et toutes les protéines du lait semblent être des allergènes potentiels. Plusieurs études démontrent que la plupart des enfants atteints d'APLV synthétisent principalement des anticorps contre l' α -caséine et le β -Lg (Lara-Villoslada *et al.*, 2005 ; Schütte et Paschke, 2007 ; Tsabouri *et al.*, 2014).

L'APLV est définie comme une réponse à médiation immunitaire aux protéines du lait de vache qui se produit de manière cohérente avec l'ingestion. Elle peut être médiée par l'immunoglobuline E (IgE) ou non médiée par les IgE (Flom et Sicherer, 2019), elle survient avant l'âge de trois ans avec des symptômes de gravité variable, pouvant aller jusqu'à la mise en danger de la vie (Boukerboua et Boudarsa, 2018).

Néanmoins, les manifestations cliniques de cette hypersensibilité varient, les systèmes les plus fréquemment impliqués sont gastro-intestinaux, cutanés et respiratoire (Villa *et al.*, 2017 ; Flom et Sicherer, 2019).

La sensibilité peut se produire à plus d'un type de protéine du lait et la réactivité croisée avec d'autres protéines des laits animaux tels que le lait de chèvre est très commune (Lignon et Chiny, 2013 ; Villa *et al.*, 2017). L'APLV serait résolu chez environ la moitié des enfants avant l'âge de 12 mois et jusqu'à 90% à l'âge de cinq ans. Cependant, des preuves plus récentes suggèrent que le temps de la résolution dépend du type d'APLV (Caffarelli *et al.*, 2010 ; Flom et Sicherer, 2019). D'autres études ont montré qu'environ la moitié des enfants ayant souffert d'allergies au lait avant l'âge d'un an garde certaines séquelles, comme une croissance moindre et la persistance de symptômes gastro-intestinaux suite à l'absorption de produits laitiers. Par ailleurs, l'allergie pourrait être définitive dans 20% des cas (Lignon et Chiny, 2013).

Les mesures actuelles de prévention et de gestion de cette allergie reposent sur l'éviction totale des protéines du lait de vache du régime alimentaire des patients et fournissant une alimentation appropriée, l'offre de substituts est la seule stratégie actuelles (Bahna, 2002 ; Rangel *et al.*, 2016). De nos jours, les alternatives les plus courantes sont des formules largement hydrolysées à base de protéines du lait de soja sont les substituts les plus couramment utilisés. En outre, il est prouvé que les enfants allergiques au lait de vache ne tolèrent pas les dérivés du soja et 10% 14% des patients atteints d'APLV présentent également une allergie aux protéines du soja et les préparations pour nourrissons à base de plantes sont rarement recommandées en raison de leur faible valeur nutritive (Kattan *et al.*, 2011 ; Maryniak *et al.*, 2018).

Pour ces raisons, il y a eu une recherche continue d'autres laits de mammifères non bovins pour remplacer le lait de vache. Ces essais comprenaient du lait de brebis, de chèvre, d'ânesse, de jument et de bufflonne. Malheureusement, il a été démontré par plusieurs études, que les enfants atteints d'APLV peuvent développer des allergies aux protéines de ces laits en raison de certaines similitudes entre les protéines des laits de ces mammifères et celles du lait de vache (Caffarelli *et al.*, 2010). Cependant, la grande distance évolutive entre les dromadaires *Camelus* de la famille des *Camelidae* et les animaux de la famille des *Bovidae*, le lait de chamelle est assez différent dans sa composition par rapport au lait de vache, équivalent au lait maternel, la protéine lactique allergène β -Lg est également absente dans le lait camelin. Pour cela, il existe un intérêt croissant pour l'adéquation du lait de chamelle,

comme alternative prometteuse aux préparations pour nourrissons hypoallergéniques à base du lait de vache (Ehlayel *et al.*, 2011 ; Maryniak *et al.*, 2018).

2.5.1. Physiopathologie et classification

L'APLV peut être médiée par l'un des quatre types de réactions immunologiques (Tableau VI) : le type I (hypersensibilité médiée par IgE), type II (réactions cytotoxiques), Type III (réactions de type Arthus) et Type IV (réactions retardées des lymphocytes T) (Solinas *et al.*, 2010).

L'hypersensibilité type I médiée par les IgE est caractérisée par la production d'anticorps IgE contre des protéines étrangères et entraîne des symptômes immédiats tels qu'une réaction anaphylactique. Dans l'hypersensibilité de type I, les mastocytes se lient aux IgE par leur récepteur Fc, lorsque les anticorps IgE qu'ils ont fixés par des récepteurs de Fc sont pontés par un allergène, ils dégranulent et libèrent les médiateurs responsables des réactions allergiques.

L'hypersensibilité de type II est également connue comme l'hypersensibilité cytotoxique et peut affecter une variété d'organes et de tissus, c'est une réaction entre un allergène lié à la surface des cellules et des anticorps circulants (de type IgG ou IgM), le temps de réaction est de quelques minutes à quelques heures. Elle est très rare dans les allergies alimentaires.

Dans les réactions de type III (hypersensibilité semi-retardée), médiées par les complexes immuns, le corps peut être exposé à un excès d'antigènes pendant une période prolongée, dans diverses circonstances : une infection persistante, une maladie auto-immunitaire ou des contacts répétés avec des agents de l'environnement. La formation de complexes entre antigènes et anticorps peut alors déclencher des réactions inflammatoires aiguës par divers mécanismes, les anticorps sont des IgG ou des IgM de type précipitant (Lignon et Chiny, 2013 ; Boukerboua et Boudarsa, 2018).

Les réactions de type IV (hypersensibilité retardée à médiation cellulaire) sont médiées par des lymphocytes T sensibilisées, qui sont les principales cellules effectrices. Dans le type IV, les lymphocytes T sensibilisées à l'antigène libèrent des cytokines lors d'un second contact avec le même antigène, celles-ci attirent et activent les macrophages, dont les médiateurs induisent l'inflammation (Boukerboua et Boudarsa, 2018).

Dans l'immunopathologie de l'APLV, on retient trois des quatre mécanismes différents de la classification de Gell et Coombs (Tableau VI) : les réactions de type I, III, et IV. Mais il est toutefois possible d'observer une interaction des mécanismes impliqués. On peut donc diviser l'APLV en deux groupes :

- L'allergie IgE-dépendante : réaction de type I.
- L'allergie IgE-non dépendante : réactions de type III et IV (Lifschitz et Szajewska, 2014 ; Boukerboua et Boudarsa, 2018).

Tableau VI : Classification de Gell et Coombs (Lignon et Chiny, 2013).

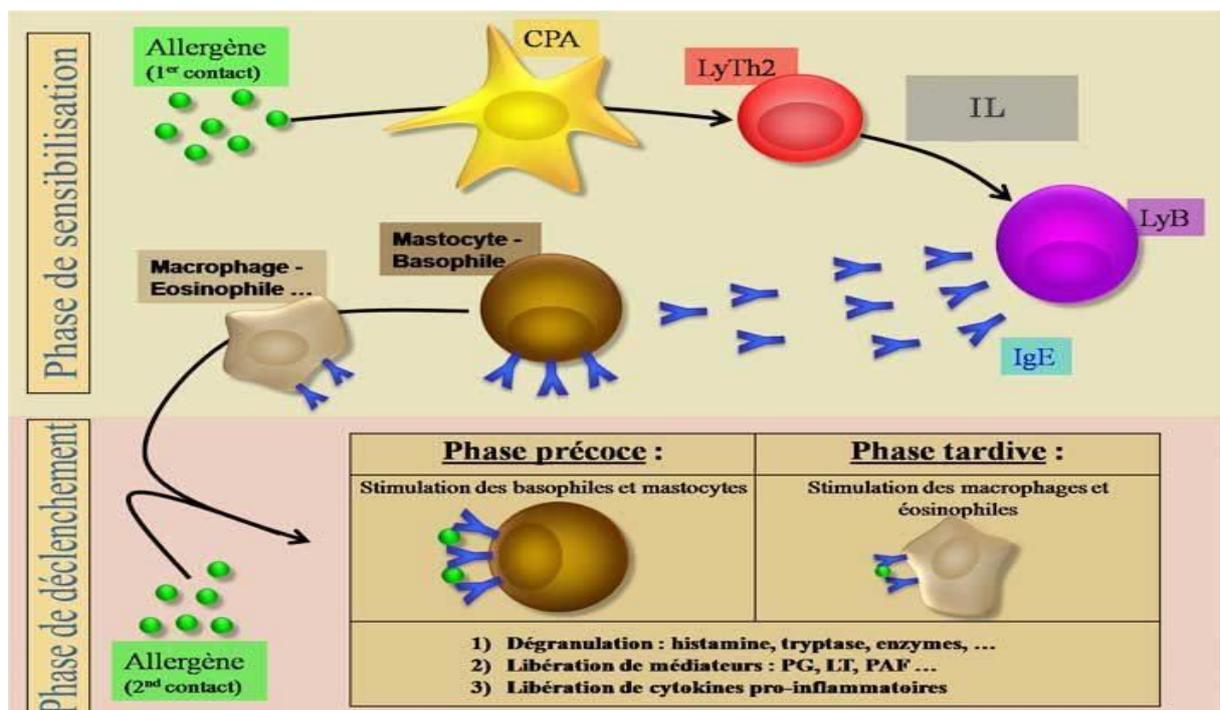
| Type | Dénomination | Délai de survenue | Effecteurs | Mécanisme | Principales manifestations |
|------------|-----------------------------------|-------------------|---|---|--|
| I | Hypersensibilité immédiate | < 30 minutes | · IgE spécifiques ; · Mastocytes, polynucléaires basophiles, éosinophiles tissulaires. | · Pontage des IgE spécifiques cellulaires ; · Activation des cellules effectrices ; · Libération des médiateurs (histamine, tryptase, leucotriènes, prostaglandines). | · Choc anaphylactique ; · Allergies respiratoires (rhinite, asthme) ; · Urticaire aiguë et angioœdème. |
| II | Hypersensibilité par cytotoxicité | / | · IgG, IgM ; · Complément. | · Réaction antigène anticorps ; · Activation du complément suivi d'une lyse cellulaire. | · Cytopénies médicamenteuses. |
| III | Hypersensibilité semi-retardée | 8 à 16 heures | · IgG, IgM ; · Complément ; · Polynucléaires neutrophiles et leurs médiateurs. | · Formation de complexes immuns activant le complément et créant des lésions tissulaires. | · Pneumopathies d'hypersensibilité ; · Maladie sérique ; · Maladies à immun complexes circulants : vascularités, glomérulopathies... |
| IV | Hypersensibilité retardée | 24 à 48 heures | · Lymphocytes T. | · Action proinflammatoire des cytokines libérées par les lymphocytes T sensibilisés. | · Eczémas de contact ; · Hypersensibilité à la tuberculine et à d'autres agents infectieux. |

2.5.2. Mécanismes immunologiques de l'APLV

2.5.2.1. Mécanisme de l'allergie médiée par les IgE

L'APLV médiée par les IgE est le mécanisme d'allergie le mieux compris par rapport aux réactions non médiées par les IgE. Il s'agit de la réaction la plus caractéristique, environ 60% des cas d'APLV ont la forme médiée par les IgE, bien que les estimations varient selon la population étudiée et l'âge (Solinas *et al.*, 2010 ; Flom et Sicherer, 2019), elle est relativement diagnostiquée étant donné que l'apparition des symptômes est rapide, quelques minutes à une heure après l'exposition aux allergènes, elle est souvent appelée « hypersensibilité de type I immédiate ».

L'APLV médiée par les IgE se caractérise par deux étapes : la « sensibilisation », qui se développe lorsque le système immunitaire est programmé de manière aberrante, de sorte que les anticorps IgE sont sécrétés contre les protéines du lait de vache, les anticorps se lient à la surface des mastocytes et des basophiles, une exposition ultérieure aux protéines du lait déclenche la phase « d'activation » ou phase « de déclenchement », lorsque les IgE associées aux mastocytes se lient aux épitopes allergéniques situés sur les protéines du lait et conduit à la libération rapide de puissants médiateurs inflammatoires, entraînant des symptômes allergiques (figure 1 et 2).



CPA : Cellules présentatrice des antigènes ; **LyTh2** : Les cellules T auxiliaire de type 2 ; **LyB** : Lymphocytes B ; **IL** : Interleukines ; **IgE** : Immunoglobuline de classe E ; **PG** : Prostaglandines ; **LT** : Leucotriènes ; **PAF** : Facteur activant les paquettes.

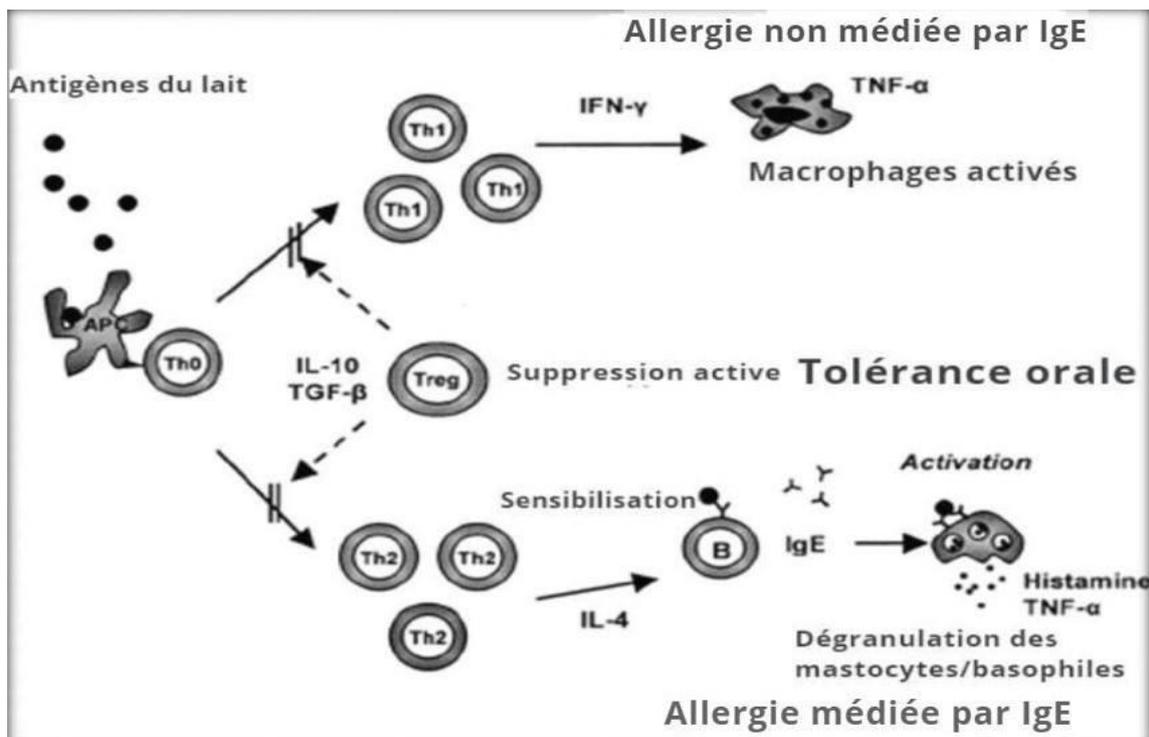
Figure 1 : Physiologie de l'hypersensibilité de type I
(Anonyme)

Les allergènes sont ingérés, traités et exprimés par des cellules présentant des antigènes (CPA), l'interaction entre les CPA et les lymphocytes T effecteurs Th2 pro-stimule la modulation et l'activation des lymphocytes B (LyB), ces derniers produisent des anticorps IgE qui se lient aux mastocytes qui interagissent avec l'allergène, cette interaction favorise un processus de signalisation intracellulaire avec une dégranulation cellulaire conséquente et une libération de médiateurs chimiques spécifiques à la réponse allergique (figure 1 et 2). Le principal médiateur est l'histamine, on retrouve aussi le facteur chimiotactique éosinophile de l'anaphylaxie (Eosinophilic Chemotactic Factor of Anaphylaxis (l'ECF-A)), le facteur chimiotactique neutrophile de l'anaphylaxie (Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis (NCF-A)), le Facteur d'activation des plaquettes (Platelet Activating Factor (PAF)), les leucotriènes (LT), les prostaglandines (PG), des kinines, des protéases, de la sérotonine et des kallicroïnes, tous ces facteurs sont responsables des signes cliniques de l'APLV. Le déficit d'activation des lymphocytes T régulateurs (T reg) joue un rôle important dans l'acquisition de la tolérance (figure 2) (Giovanna *et al.*, 2012 ; Metioui, 2017).

2.5.2.2. Mécanisme de l'allergie non médiée par les IgE

Le mécanisme de l'allergie non médiée par les IgE reste encore peu connu, ces réactions non médiées par les IgE ont tendance à être retardées, associée à l'apparition des symptômes après une heure ou plusieurs jours après l'ingestion de l'allergène, pour cette raison, ces réactions sont classées comme « hypersensibilité retardée ». Les réactions non IgE peuvent impliquer un mélange de mécanismes immunologiques, les adultes atteints d'allergie non IgE ont tendance à souffrir d'allergie continue sans développement de tolérance au lait.

Un certain nombre de mécanismes ont été impliqués ; notamment, les réactions induites par les cellules T auxiliaires de type 1 (Th1) (figure2), la formation de complexes immuns conduisant à l'activation du complément, induisant des modifications fonctionnelles de l'action des muscles lisses et de la motilité intestinale. Il semble y avoir un écart entre les taux de récupérations naturelles pendant l'enfance qui auraient été plus élevés après une APLV non médiée par les IgE (par rapport à la APLV médiée par les IgE) et la prédominance de L'APLV non médiée par les IgE chez l'adulte, ce qui laisse supposer que ce type d'hypersensibilité tend à se développer plus tard dans la vie. Dans une étude de différents groupes d'âge en Allemagne, Zuberbier *et al.* (2004) ont signalé une augmentation de l'incidence des allergies alimentaires non médiées par les IgE avec l'âge (Crittenden et Bennett, 2005 ; Giovanna *et al.*, 2012).



CPA : Cellules présentatrice des antigènes ; **IL 4, 10** : Interleukines ; **IgE** : Immunoglobuline de classe E ; **TH0** : cellules T naïves (naive T cells) ; **Th1 et Th2** : cellules T effectrices (The T helper cells) ; **IFN- γ** : l'interféron gamma (Interferon gamma) ; **TGF- β** : facteur de croissance bêta (transforming growth factor) ; **T reg** : cellules T régulatrices ; **TNF α** : Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor necrosis factor alpha).

Figure 2 : Mécanismes des réactions allergiques aux protéines du lait
(Crittenden et Bennett, 2005).

Les protéines du lait sont pinocytées par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les épitopes peptidiques sont présentés aux cellules T. Les cellules dendritiques ont une classe importante de CPA avec une forte capacité à programmer des cellules T naïves. Dans l'allergie à médiation IgE, les lymphocytes T effecteurs Th2 signalent les cellules B via l'interleukine-4 (IL-4) pour classer la production d'anticorps en IgE spécifiques aux protéines allergènes du lait, qui se lie aux mastocytes et les armes (sensibilisation). Les protéines du lait réticulant les IgE sur les mastocytes armés provoquent une dégranulation cellulaire et une libération rapide de puissants médiateurs inflammatoires (activation). Les mécanismes non médiés par les IgE sont mal connus, mais peuvent impliquer l'activation des cellules inflammatoires via l'interféron gamma (IFN- γ). La tolérance orale est obtenue par anergie aux cellules T, ou par l'action de cellules T régulatrices (T reg) qui suppriment l'action des cellules T effectrices (Th1 et Th2) via l'interleukine-10 (IL-10), transformant le facteur de croissance bêta (transforming growth factor TGF- β) ou par contact de cellule à cellule (figure 2) (Crittenden et Bennett, 2005).

2.5.3. Les signes cliniques

L'APLV médiée par les IgE se caractérise par des symptômes d'apparition immédiate, ils comprennent des réactions cutanés (eczéma ; urticaire ; angioderma), gastro-intestinale

(syndrome d'allergie orale ; nausées ; vomissements ; arythmie) ou des manifestations respiratoires (rhinoconjonctivite ; asthme), réactions anaphylactiques potentiellement mortelles peut également se produire, mais elle est heureusement rare. L'anaphylaxie se produit lorsque l'exercice suit la prise de nourriture (Crittenden et Bennett, 2005 ; Solinas *et al.*, 2010).

L'allergie non médiée par les IgE présente une gamme de symptômes d'apparition tardive, ils sont le plus souvent de nature gastro-intestinale et/ou respiratoire. Ces signes incluent, une réaction cutanée (dermatite atopique) ; réaction respiratoire, syndrome de Heiner (maladie pulmonaire chronique induite par le lait), réaction gastro-intestinale (diarrhée chronique, entéocolite, constipation, irritabilité sévère colique, vomissements, reflux gastro-œsophagien, gastro-entéropathie, sténose pylorique, spasme du muscle crico-pharyngien) (Crittenden et Bennett, 2005 ; Solinas *et al.*, 2010 ; Flom et Sicherer, 2019).

2.5.4. Le diagnostic de l'APLV

Le diagnostic clinique de l'APLV diffère largement en raison de la multiplicité des symptômes, l'évaluation de l'allergie alimentaire commence par une histoire clinique approfondie, suivie par des tests de diagnostic tels que, le test cutané, le patch test et la mesure de l'immunoglobuline sérique spécifique aux protéines du lait (IgE ou IgEs).

Un test sanguin ou cutané positif n'est obtenu qu'avec les réactions immédiates, qui se développent après quelques minutes car elles détectent les IgE impliquées dans la réaction de type I immédiate. Chez le jeune enfant, environ 60% des réactions allergiques au lait ne sont pas de type immédiate mais sont de type retardé « intolérantes » et par conséquent, ne donneront probablement pas de résultats positifs avec des tests sanguins et cutanés, les tests de patch atopique sont utilisés, comme outils de diagnostic pour les réactions non médiées par les IgE après la consommation du lait de vache, mais il n'y a pas de réactifs standardisés, de méthodes d'application et d'interprétation disponible (Hochwallner *et al.*, 2014 ; Elagamy, 2016).

La confirmation de l'allergie peut être effectuée par des épreuves alimentaires en double aveugle contrôlées par placebo (Double-blind, placebo-controlled food challenge DBPCFC), menées par un spécialiste des allergies (Hussain, 2018). Néanmoins, différents tests de diagnostic plus fiables sont appliqués : le test de piqûre cutanée (Skin prick test SPT), le test radioallergosorbant (Radioallergosorbent test RAST) et le dosage immuno-absorbant enzymatique (El-Agamy, 2007).

2.5.5. Facteurs de risque associés à l'apparition de l'APLV

Chez le nouveau né l'immaturation de la fonction intestinale ainsi que le déficit transitoire en IgA sont des facteurs physiopathologiques prédisposant à l'APLV. Ils ne sont pas les seuls facteurs de risque, le terrain atopique familial est l'un des éléments les plus prédictifs de l'APLV. Le facteur génétique figure parmi les facteurs déterminants de l'apparition de l'allergie. Les antécédents familiaux d'atopie peuvent être : une dermatite atopique, de l'asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire infantile... L'existence de ces antécédents majore le risque d'allergie alimentaire, le risque de manifestations allergiques augmente en fonction du nombre de parents atteints et les formes cliniques qu'ils présentent, un enfant de

parent atopique a deux fois plus de risque de développer une allergie qu'un enfant de parents sains (Boughellout *et al.*, 2015 ; Metioui, 2017).

Le moment de la sensibilisation à l'antigène a également un rôle important dans la détermination du risque de survenue de manifestations allergiques. Cette sensibilisation peut avoir lieu *in utero*, lors de l'allaitement ou bien dès le premier biberon donné à la maternité. Les antigènes alimentaires issus du régime de la mère peuvent être retrouvés dans son lait.

Ces antigènes apparaissent dans le lait 2 à 6 heures après leur ingestion et leur présence peut persister jusqu'à 4 jours. Des protéines lactées bovines, comme la caséine et la β -Lg ont été détectées dans le lait de femmes dont le régime alimentaire comportait du lait de vache, il n'existe aucune corrélation entre les quantités de lait bues par les mères et les concentrations de la β -Lg dans leur lait. Néanmoins, une liaison a été faite entre la présence de symptômes attestant d'une APLV et la concentration de β -Lg dans le lait maternel. Cependant, le rôle de l'allaitement maternel dans la protection des allergies alimentaires reste controversé, certaines études ont confirmé son rôle protecteur contre l'apparition des allergies alors que d'autres ne lui ont reconnu aucun effet (Boughellout *et al.*, 2015 ; Metioui, 2017).

Ces deux facteurs principaux ne suffisent pourtant pas à expliquer certaines allergies, on estime que d'autres facteurs moins connus entreraient en cause, comme des facteurs liés à un environnement néfaste (pollution, tabagisme maternel...etc.) ou les effets immunosuppresseurs des infections virales. Il a été montré dans un récent rapport que les enfants nés par césarienne avaient deux fois plus de risque de développer une APLV ou une intolérance au lait que les autres enfants (Metioui, 2017).

2.5.6. Les allergènes du lait de vache

Le lait de vache contient une quantité de protéines nettement supérieure à celle du lait maternel avec une concentration de 30 à 35 g/L, plus de 30 allergènes protéiques pouvant provoquer des réactions allergiques. Les principaux allergènes dans le lait de vache appartiennent à la fraction caséine (80%) et aux protéines du lactosérum (20%) (Tableau VII). Les allergènes les plus fréquemment incriminés dans l'APLV semblent être ceux qui sont les plus abondants dans le lait de vache (caséines et la β -lactoglobuline) (Schütte et Paschke, 2007 ; Lifschitz et Szajewska, 2014 ; Metioui, 2017)

La structure des épitopes linéaires ou conformationnels, responsable de l'allergénicité pourrait être un bon marqueur pour définir le pronostic de l'APLV. En effet il semblerait que les épitopes linéaires soient des marqueurs d'une allergie persistante et sévère, qui ne guérirait pas spontanément et qui pourrait perdurer plus longtemps voir à l'âge adulte (Breux, 2013).

Les épitopes allergéniques sont responsables de l'apparition des symptômes d'allergies, la modification et/ou la destruction de ces épitopes font partie des stratégies intéressantes pour prévenir les allergies (El-Mecherfi, 2012).

Les allergènes du lait de vache identifiés et séquencés ont la dénomination *Bos d* pour *bos Domesticus* suivie d'un chiffre (Tableau VII) (Bouchetara, 2018)

Tableau VII : Principales caractéristiques des allergènes du lait de vache (Hochwallner *et al.*, 2014).

| | Nom de l'allergène | Protéine | Concentration en (g/l) | Taille (kDa) | Nombre d'acides aminés (AA) par molécule |
|---|--------------------|-------------------------|------------------------|--------------|--|
| Lactosérum (20%) (environ 5 g/L) | <i>Bos d4</i> | α -lactalbumine | 1 - 1,5 | 14,2 | 123 |
| | <i>Bos d5</i> | β -lactoglobuline | 3 - 4 | 18,3 | 162 |
| | <i>Bos d6</i> | Albumine sérique bovine | 0,1 - 0,4 | 66,3 | 582 |
| | <i>Bos d7</i> | Immunoglobulines | 0,6 - 1,0 | 160 | / |
| | | Lactoferrine | 0,09 | 80 | 703 |
| Caséine (80%) (environ 30 g/L) | <i>Bos d9</i> | α S1-caséine | 12 - 15 | 23,6 | 199 |
| | <i>Bos d10</i> | α S2-caséine | 3 - 4 | 25,2 | 207 |
| | <i>Bos d11</i> | β -caséine | 9 - 11 | 24 | 209 |
| | <i>Bos d12</i> | κ - caséine | 3 - 4 | 19 | 169 |

2.5.6.1. Les allergènes majeurs

2.5.6.1.1. La fraction des caséines

La fraction des caséines *Bos d8* se compose de quatre protéines qui représentent différents pourcentages de la fraction entière : l' α S1-caséine (*Bos d9*, 32%), l' α S2-caséine (*Bos d10*, 10%), la β -caséine (*Bos d11*, 28%) et la κ -caséine (*Bos d12*, 10%) avec l' α S1-caséine étant l'allergène le plus important de la fraction caséine (Hochwallner *et al.*, 2014).

➤ Les caséines (*Bos d8*)

Les caséines sont des phosphoprotéines de liaison au calcium qui constituent 80% de la protéine laitière totale, la teneur en calcium du lait permet la formation de micelles de caséine.

Les caséines sont les allergènes impliqués dans la majorité des APLV persistantes, les principaux allergènes de la fraction caséine sont les caséines α et β . Cependant, les Quatre protéines de caséine distinctes sont reconnues comme allergènes individuels (α S1-caséine, α S2-caséine, β -caséine, κ -caséine, *Bos d9-12*). Les *Bos d9-12* contiennent des épitopes d'IgE à réactivité croisée et non à réactivité croisée entre eux. Les multisensibilisations aux différentes caséines surviennent le plus souvent chez les patients sensibilisés à toute la fraction de caséine, cela résulte probablement d'une co-sensibilisation aux différents composants de la caséine après perturbation des micelles de caséine au cours du processus digestif. La polysensibilisation semble également être due à des mécanismes de sensibilisation croisée et implique les seules régions conservées qui contiennent les principaux sites de phosphorylation (Schütte et Paschke, 2007 ; Linhart *et al.*, 2019).

En outre des travaux récents ont montré un taux significativement plus élevé d'IgE des épitopes spécifiques linéaires de la caséine α et de la caséine β chez les patients présentant une forme persistante d'APLV, sur la caséine α S1 ils ont identifié une région qui était reconnue par les IgE de 100% des patients présentant une allergie persistante au lait et qu'aucuns des patients est susceptibles de guérir de l'allergie. Par ailleurs, les anticorps spécifiques de ces épitopes sont présents très tôt, permettant un diagnostic précoce de

l'allergie persistante au lait de vache. De plus, certains épitopes notamment linéaires sont localisés dans des régions très hydrophobes de la molécule, par conséquent ne sont pas directement accessibles aux anticorps, mais le deviennent qu'après dégradation et dénaturation de la caséine (Abdellaoui, 2010 ; Aissa *et al.*, 2017).

Dans une étude Chatchatee *et al.* (2001) ont montré que la liaison des IgE spécifiques aux différents épitopes de la caséine α S1 différait, entre des patients atteints d'une allergie transitoire et ceux atteints d'une allergie persistante.

2.5.6.1.2. Le lactosérum

L' α -lactalbumine (*Bos d4*), β -lactoglobuline (*Bos d5*), immunoglobuline (*Bos d7*), albumine sérique bovine (BSA, *Bos d6*) et traces de lactoferrine (LF), l' α -lactalbumine et β -lactoglobuline sont les allergènes les plus importants de la fraction du lactosérum, pour 5% et 10% des protéines totales du lait respectivement (Hochwallner *et al.*, 2014).

➤ La β -lactoglobuline (*Bos d5*)

L' β -lactoglobuline (β -Lg) est une protéine du lactosérum majeur de la plupart des mammifères. Elle est considérée comme l'allergène du lait de vache dominant. Le monomère β -Lg (figure 3) est une protéine globulaire de 162 acides aminés et a un poids moléculaire de 18,3 kDa, il se produit naturellement sous la forme d'un dimère de 36 kDa, la protéine contient deux ponts disulfures et une cystéine libre qui peuvent provoquer la dimérisation de la β -Lg, la présence de ponts disulfure dans la molécule est également associée à sa grande stabilité au clivage protéolytique, même après digestion dans le tractus gastro-intestinal, la β -Lg bovine est sécrétée dans le lait maternel humain, les peptides générés par la digestion tryptique *in vitro* de la β -Lg, ainsi que les peptides synthétiques dérivés de la β -Lg ont montré une réactivité IgE et ont ainsi confirmé la présence d'épitopes linéaires liés aux IgE dans la séquence d'acides aminés de la β -Lg. Cependant, la majeure partie des épitopes liant les IgE humaines sur la structure tridimensionnelle de la β -Lg est située à la surface de la molécule, suggérant que les importants sites de liaisons des IgE sur la β -Lg sont principalement conformationnels. Par conséquent, la sécrétion de β -Lg dans le lait maternel pourrait potentiellement provoquer des symptômes chez les nourrissons allergiques au lait de vache ou une sensibilisation, aucune protéine homologue humaine à la β -Lg bovine n'est présente dans le lait maternel (Tableau VIII et IX) (Schütte et Paschke, 2007 ; El-Mecherfi, 2012 ; Hochwallner *et al.*, 2014).

De nombreuses études ont été menées pour déterminer les épitopes allergéniques sur la molécule de la β -Lg, la principale approche utilisée consiste à hydrolyser la β -Lg, puis à mesurer la capacité de chaque peptide à se lier à des IgE issues de sérums de patients allergiques au lait. Selo *et al.*, (1999) ont identifié cinq peptides allergéniques dans un hydrolysat trypsique de la β -Lg, ces peptides sont les fragments (1-8), (25-40), (41-60), (102-124) et (149-162), reconnus par 58, 72, 92, 97 et 89 % des sérums testés (El-Mecherfi, 2012 ; Boukerboua et Boudarsa, 2018).

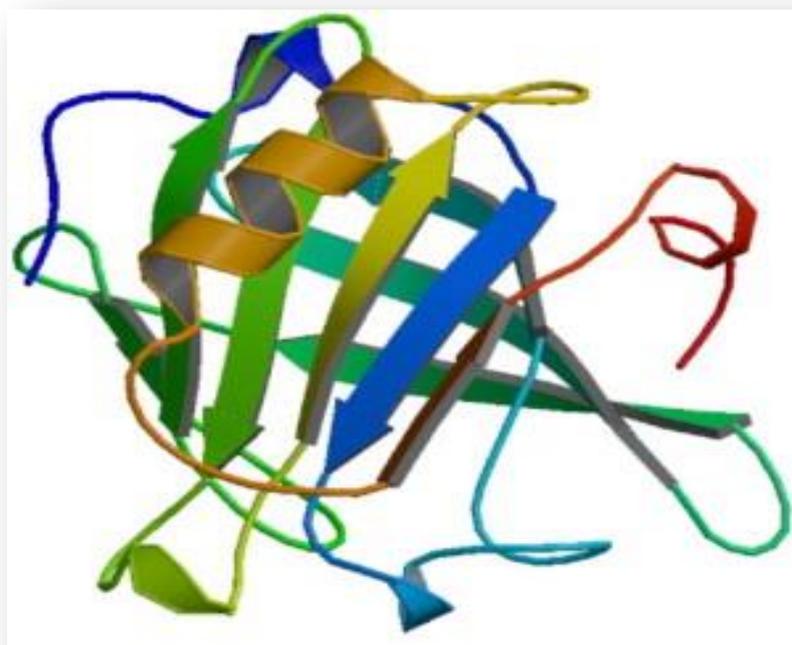


Figure 3 : Structure 3D de la bêta-lactoglobuline (Van den Akker *et al.*, 2014).

Tableau VIII : Concentration moyenne en (g/L) des protéines dans différents laits de mammifères (Hazebrouck, 2016)

| | Vache | Brebis | Chèvre | Ânesse | Jument | Chamelle | Femme |
|--|------------|-------------|-------------|-----------|--------|----------|-----------|
| Lactosérum | | | | | | | |
| α-lactalbumine | 1,0 - 1,5 | 1,7 | 1,2 | 1,8 - 3,0 | 3,3 | 3,5 | 1,6 |
| β-lactoglobuline | 3,0 - 4,0 | 5,6 - 7,2 | 2,1 | 3,2 - 3,7 | 3,0 | Nd | Nd |
| Caséines | | | | | | | |
| α-S1-Cas | 10,0 - 5,0 | 3,0 - 6,0 | 0 - 7,0 | 0,2 - 2,0 | 2,5 | 5,0 | 0,3 - 0,8 |
| α-S2-Cas | 3,0 - 4,0 | 9,0 - 12,0 | 4,2 | 0,2 | 0,2 | 2,2 | Nd |
| β-Cas | 9,0 - 11,0 | 19,0 - 28,0 | 11,0 - 18,0 | 3,9 | 11,0 | 15,0 | 1,8 - 4,0 |
| κ-Cas | 3,0 - 4,0 | 4,0 - 5,0 | 4,0 - 4,6 | Nd | 4,6 | 0,8 | 0,6 - 1,0 |

Nd : Non déterminé ; **α S1-Cas** : AlphaS1-caséine ; **α S2-Cas** : AlphaS2-caséine ; **β -Cas** : bêta-caséine ; **κ -Cas** : kappa-caséine.

➤ **L' α -lactalbumine (*Bos d4*)**

L' α -lactalbumine (L' α -lac) est une protéine globulaire monomère de 123 acides aminés résidus ayant un poids moléculaire de 14,4 kDa et quatre ponts disulfures, elle possède un site de liaison à haute affinité pour le calcium et cette liaison stabilise sa structure secondaire. La

séquence complète d'acides aminés de l' α -Lac bovine présente une homologie étendue avec l' α -Lac du lait maternel, puisque 74% des résidus sont identiques et 6% chimiquement similaires. Malgré cette grande similitude, l' α -Lac bovine a été identifiée comme un allergène majeur du lait de vache et cela est expliqué car l' α -lactalbumine contient de véritables épitopes IgE spécifiques au lait qui peuvent être expliqués par l'observation que les épitopes IgE sont regroupés à l'extrémité N et à l'extrémité C-terminale de la protéine, qui diffèrent le plus entre l' α -lac humaine et bovine (Tableau VIII et IX) (Wal, 1998 ; Schütte et Paschke, 2007 ; Linhart *et al.*, 2019).

L'étude de la liaison des IgE à l' α -lac native a confirmé l'importance des épitopes conformationnels. Cependant, chez de nombreux patients la dénaturation de la protéine ou de ces peptides ne supprime pas ou ne réduit pas l'allergénicité, parfois même la capacité de liaison aux IgE après dénaturation est supérieure à celle mesurée sur les entités natives correspondantes, suggérant l'existence d'épitopes séquentiels enfouis au sein de la structure tertiaire de la protéine et ils sont démasqués lors de la dénaturation (Wal, 2011).

2.5.6.2. Les allergènes mineurs

Il n'y en a que peu de rapports décrivant des allergies aux protéines du lactosérum mineures telles que les immunoglobulines, l'albumine sérique bovine (BSA) ou la lactoferrine (Hochwallner *et al.*, 2014).

➤ Immunoglobuline (*Bos d7*)

L'immunoglobuline (Igs) (160 kDa) pourrait être montrée, comme un allergène mineur des protéines du lait, l'activité allergénique des Immunoglobuline n'a pas encore été évaluée et il n'y a aucune information concernant sa pertinence clinique (Schütte et Paschke, 2007 ; Linhart *et al.*, 2019).

➤ L'albumine sérique bovine (*Bos d6*)

L'albumine sérique bovine (BSA) ne représente que 5% de la teneur totale en protéines du lactosérum mais elle est reconnue comme l'un des principaux allergènes du lait, similaire à l' α -lactalbumine. La BSA présente une homologie de séquence d'acides aminés élevée avec son homologue humain (Tableau VIII et IX), elle se compose de 583 acides aminés avec un poids moléculaire calculé de 66,4 kDa. Les données sur les caractéristiques antigéniques de la BSA n'étaient pas toujours en accord (Schütte et Paschke, 2007 ; Linhart *et al.*, 2019). Les résultats présentés par (Beretta *et al.*, 2001) indiquent que les sites épitopiques de la BSA changent d'une espèce à une autre.

➤ Lactoferrine (*Bos dLF*)

La lactoferrine (LF) est une glycoprotéine liée au fer avec 703 acides aminés et une taille de 80 kDa, qui appartient à la famille de la transferrine. Elle est présente en très faibles concentrations dans le lait de vache, mais il a été démontré être un allergène important, elle est présente à des concentrations beaucoup plus élevées dans le lait maternel (Tableau VIII et IX). Elle prive les bactéries de l'absorption du fer et agit ainsi comme une protéine antimicrobienne naturelle dans le lait, elle joue un rôle important de défense contre les infections. Il a été rapporté que la lactoferrine est reconnue par les anticorps IgE de patients

allergiques au lait de vache à des pourcentages très variables de 5 à 66%, la pertinence clinique de la lactoferrine n'est pas connue, des anticorps IgE spécifiques de la lactoferrine ont été identifiés dans des sérums des patients allergiques au lait de vache, mais son activité allergénique et l'impact de la sensibilisation à la lactoferrine sur la gravité des symptômes n'ont pas encore été étudiés (Schütte et Paschke, 2007; Linhart *et al.*, 2019).

2.5.7. Les alternatives au lait de vache

Plusieurs études ont évalué l'utilisation clinique de formules à bases de protéines d'origines végétale ou lait de différents animaux (El-Agamy, 2007 ; El-Agamy *et al.*, 2009). La littérature montrait des résultats contradictoires concernant l'utilisation du lait animal comme alternative au lait humain. Certaines études ont révélé que les laits de chèvre, jument, ânesse et chamelle peuvent être considérés comme des alternatives au lait maternel en raison des propriétés hypoallergéniques de leurs protéines (Ehlayel *et al.*, 2011 ; El-Agamy *et al.*, 2009 ; Elagamy, 2016). D'un autre côté, d'autres études ont montré que les laits, de chèvre, de brebis et de bufflonne ne peuvent pas être utilisés dans tous les cas comme des alternatives au lait maternel, car ils peuvent être aussi allergiques que le lait de vache, ce qui a également été observé pour le lait de soja dans certains cas (El-Agamy, 2007 ; Elagamy, 2016).

2.5.8. Les données sur la réactivité croisée des allergènes d'autres laits avec le lait de vache

Bien que les protéines du lait soient officiellement reconnues comme allergènes alimentaires d'origine bovine, il existe de nombreux autres animaux laitiers dont le lait est utilisé pour la consommation humaine et par conséquent capable d'amorcer une réaction allergique chez les personnes sensibles par l'ingestion de protéines homologues. Les laits et les protéines des laits de bufflonne, de brebis, de chèvre, de chamelle, de jument, d'ânesse, de renne et de yack peuvent être utilisés pour produire des produits laitiers ou ajoutés au lait de vache (Villa *et al.*, 2017). Différentes études ont révélé que la grande majorité des patients souffrant d'allergie au lait de vache ont une réactivité croisée élevée avec les allergènes des laits de brebis et de chèvre, ce qui pourrait s'expliquer par leur grande similitude dans la composition des protéines plus exactement au niveau des séquences d'acides aminés ou par leur capacité similaire à se lier à des anticorps spécifiques en raison de leurs structures moléculaires, malgré qu'ils présentent une distribution différente. À l'inverse, très peu d'individus allergiques au lait de vache présentent une réactivité croisée avec les laits d'ânesse, de jument et de chamelle, dont les structures sont plus similaires à celles du lait maternel, le lait de jument présente une réduction de la fraction de caséine, tandis que le lait de chamelle présente une forte proportion de β -caséine et l'absence de la β -Lg, comme dans le lait maternel (Tableau IX). Les caséines dans le lait de ces espèces diffèrent en nombre de fraction et leur comportement électrophorétique sur gel de polyacrylamide, leur composition en acides aminés et leurs cartographies peptidiques (El-Agamy, 2007 ; Villa *et al.*, 2017 ; Elagamy, 2016).

Tableau IX : Comparaisons des séquences d'acides aminés des principales protéines de différentes espèces de mammifères (Tsabouri *et al.*, 2014).

| Homologie de séquence exprimée en (%) vache | | | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Vache contre bufflonne | Vache contre brebis | Vache contre chèvre | Vache contre ânesse | Vache contre jument | Vache contre chamelle | Vache contre femme |
| Lactosérum | | | | | | | |
| α-lactalbumine | 99,3 | 97,2 | 95,1 | 71,5 | 72,4 | 69,7 | 53,2 |
| β-lactoglobuline | 96,7 | 93,9 | 94,4 | 56,9 | 59,4 | Absente | Absente |
| L'albumine sérique bovine | Nd | 92,4 | 71,2 | 74,1 | 74,5 | Nd | 76,6 |
| Caséines | | | | | | | |
| α-S1-Cas | 95,3 | 88,3 | 87,9 | Nd | 43,3 | 44,2 | 31,9 |
| α-S2-Cas | 95,0 | 89,2 | 88,3 | 60,0 | Nd | 58,3 | Nd |
| β-Cas | 97,8 | 92 | 91,1 | - | 60,5 | 69,2 | 56,5 |
| κ-Cas | 92,6 | 84,9 | 84,9 | - | 57,4 | 58,4 | 53,2 |
| Moyenne | 96,1 | 91,1 | 87,6 | 62,8 | 62,4 | 60,0 | 58,4 |

Nd : Non déterminé ; **α S1-Cas** : AlphaS1-caséine ; **α S2-Cas** : AlphaS2-caséine ; **β -Cas** : bêta-caséine ; **κ -Cas** : kappa-caséine.

III. Généralité sur le lait camelin

Les chameaux sont des animaux domestiques exceptionnellement bien adaptés aux terres arides. Ils peuvent survivre à de longues périodes de sécheresse, à la chaleur et se reproduire dans des conditions difficiles, non tolérées par d'autres animaux domestiques. Selon l'Organisation des Nations Unies de l'Alimentation et l'Agriculture, 28 millions de chameaux ont été dénombrés dans le monde large en 2016. Il existe deux espèces de chameaux, les chameaux arabes à une bosse ou dromadaires (*Camelus dromedarius*) trouvés dans la péninsule arabe, principalement dans la corne d'Afrique, du Sahel, du Maghreb, du Moyen-Orient et au sud de l'Asie, la deuxième espèce est les chameaux de Bactriane à deux bosses (*Camelus bactrianus*) domestiqués en Chine et Mongolie (Rahmeh *et al.*, 2019). Les chameaux ont habité plusieurs domaines jouant un rôle important dans les produits laitiers, production de viande et d'autres produits tels que le chocolat et les savons (Brezovečki *et al.*, 2015).

3.1. Les particularités du lait de chamelle

Le lait de chamelle est largement utilisé dans diverses populations pour ses propriétés curatives proposées et la prévention des maladies. Certaines des indications les plus courantes associées à son utilisation comprennent le diabète, les allergies, les troubles immunitaires et le cancer. Il est également préconisé comme alternative au lait de vache pour ceux qui sont allergiques ou intolérants aux protéines du lait de vache (Mihic *et al.*, 2016).

Le lait est un milieu complexe contenant une variété des nutriments, protéines, graisses, lactose, minéraux, vitamines ainsi que d'autres molécules fonctionnelles ou bioactives. Le lait de chamelle est considéré, comme l'un des plus précieuses sources de nourriture pour les nomades des régions arides, zones semi-arides et a été consommé pendant des siècles en raison de ses valeurs nutritionnelles et de ses propriétés médicinales (Shehadeh et Michael, 2017). Il est généralement blanc opaque, avec un goût doux et vif, mais parfois peut aussi être salé. Les changements de goût sont causés par le type de fourrage, la disponibilité de l'eau potable, le pays ou le lieu, les conditions d'alimentation, la race de chameau, le type d'échantillons, la fréquence de traite et le stade de lactation (Farah, 1993). Il a une composition de haute qualité avec divers ingrédients bioactifs, montrant des propriétés spéciales qui le rendent distinct et unique par rapport aux laits des autres espèces. Il se singularise ; néanmoins, par une teneur élevée en vitamine C, en niacine et par la présence d'un puissant système immuno-protecteur, lié à la présence de taux relativement élevés en lysozyme et en lactoferrine (Sboui *et al.*, 2016).

La composition du lait de chamelle s'est avérée plus stable que celle d'autres espèces telles que le lait bovin. Cependant, les variations observées dans la composition du lait de chamelle peuvent être attribuées à plusieurs facteurs tels que les procédures de mesure analytique, les emplacements géographiques, les conditions d'alimentation et les échantillons prélevés sur différentes races, en plus d'autres facteurs tels que le stade de lactation, l'âge et le nombre de vêlages (Brezovečki *et al.*, 2015).

3.1.1. Effets bénéfiques du lait de chamelle

Il contient également des composants qui fournissent des éléments nutritifs essentiels, une protection immunologique et des substances biologiquement actives chez les nouveau-nés et les adultes.

Le lait de chamelle a été reconnu depuis longtemps dans différentes parties du monde pour fournir un potentiel de traitement d'une série de maladies telles que l'hydropisie, la jaunisse, la tuberculose, l'asthme et leishmaniose ou kala-azar (Abdelgadir *et al.*, 1998). Ces avantages potentiels pour la santé sont obtenus grâce à un certain nombre de composants bioactifs du lait de chamelle, ces composants seraient naturellement présents dans le lait de chamelle ou provenaient des protéines du lait de chamelle en utilisant des souches probiotiques (Kumar *et al.*, 2016).

➤ Les propriétés abaissant le cholestérol

Le mécanisme hypocholestérolémique du lait de chamelle n'est pas encore clair, mais différentes hypothèses ont été proposées ; notamment, l'interaction entre des peptides bioactifs dérivés des protéines du lait de chamelle et du cholestérol qui entraînent une réduction du cholestérol. La présence d'acide orotique dans le lait de chamelle qui serait responsable de la baisse du taux du cholestérol chez les sujets humains et chez le rat (Kumar *et al.*, 2016).

➤ Les propriétés antimicrobiennes et antivirales

L'activité antibactérienne du lait de chamelle est due à la présence de substances antimicrobiennes comme le lysozyme, le peroxyde d'hydrogène, la lactoferrine, la lactoperoxydase et l'immunoglobuline. Le lait de chamelle aurait un effet antimicrobien contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, y compris *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et *Salmonella typhimurium* (Benkerroum *et al.*, 2004 ; El-Agamy *et al.*, 1992). L'action inhibitrice du lait de chamelle contre *L. monocytogenes*, *S. aureus* et *E. coli* pourrait être attribuée à la présence de lactoperoxydase, peroxyde d'hydrogène et lysozyme, respectivement (Benkerroum *et al.*, 2004), la croissance de *Salmonella typhimurium* a été inhibée par la lactoferrine dans le lait de chamelle en liant le Fer et en le rendant indisponible pour sa croissance (El-Agamy *et al.*, 1992).

➤ Lait de chamelle et le diabète

Le lait de chamelle est efficace pour améliorer le contrôle glycémique à long terme et peut fournir une réduction significative de la dose d'insuline requise aux patients diabétiques. Par conséquent, la consommation quotidienne du lait de chamelle peut réduire le risque de diabète car il est capable de traverser l'environnement acide de l'estomac et être absorbé dans la circulation sanguine (Shori, 2015).

3.2. Les protéines du lait de chamelle

La teneur totale en protéines du lait de chamelle varie de 2,15 à 4,90%, la teneur en caséine du lait de chamelle et de vache est assez similaire; cependant, la fraction de protéines du lactosérum est plus élevée dans lait de chamelle. Le rapport des protéines du lactosérum et la caséine dans le lait de chamelle est plus élevé que celui de la vache et les protéines du lait

maternel. Cela peut expliquer pourquoi le coagulum du lait de chamelle est plus mou que celui du lait de vache. La caséine est la principale protéine (1,63-2,76%) du lait de chamelle et constitue environ 52 à 87% des protéines totales (Kumar *et al.*, 2016). Le contenu de la β -caséine est supérieur à α -caséine et constitue respectivement environ 65 et 21% de la caséine totale, avec respectivement 36 et 38% du lait bovin. La teneur en caséine du lait de chamelle représente environ 3,47% de la caséine totale contre 13% dans le lait de vache. Les protéines du lactosérum constituent environ 20 à 25% des protéines totales et 0,63 et 0,80% du lait (Laleye *et al.*, 2008). Des deux principales protéines du lactosérum l' α -lactalbumine est la principale dans le lait de chamelle et la β -lactoglobuline est déficiente (Si ahmed Zennia, 2015).

3.2.1. Les caractéristiques des protéines du lait de chamelle

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

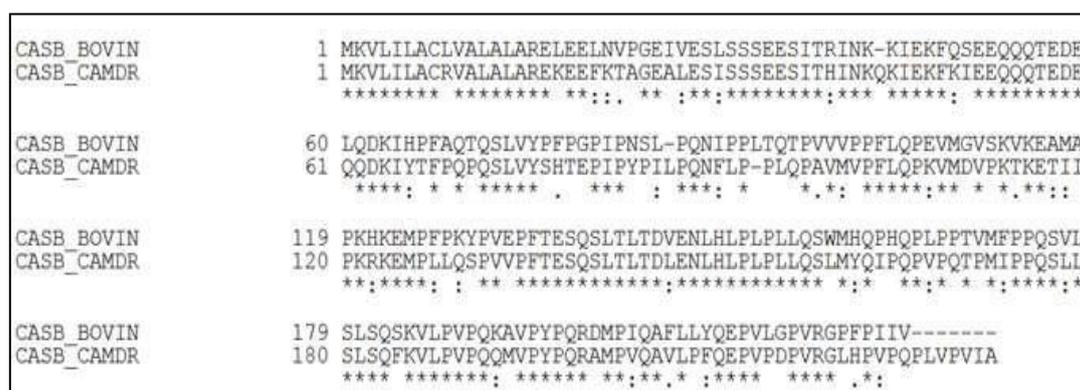


Figure 4 : Alignement des séquences des caséines β bovine (P02666 : Numéro d'accession des caséines β bovine) et cameline (Q9TVD0 : Numéro d'accession des caséines β cameline) (El-Agamy *et al.*, 2009).

Toutefois, plusieurs études rapportent une très faible réactivité IgE des protéines du lait de camélidés testés avec des sérums de patients allergiques au lait de vache (El-Agamy *et al.*, 2009). Restani *et al.* (1999) n'observent pas de réactivité croisée significative entre les

protéines bovines et camelines, que ce soit avec des sérums d'enfants allergiques au lait de vache (n=6) ou avec des anticorps monoclonaux spécifiques des caséines bovines. De même, des anticorps polyclonaux spécifiques des caséines de camélidé obtenus après immunisation de lapins ne reconnaissent absolument pas les caséines bovines. Par contre, des anticorps polyclonaux spécifiques des protéines du lactosérum semblent reconnaître faiblement quelques protéines bovines (El-Agamy *et al.*, 2009).

3.3. Les données sur l'allergénicité, l'immunogénicité et la réactivité croisée des protéines du lait de chamelle avec le lait de vache

Des rats bruns norvégiens ont été immunisés par voie intrapéritonéale (IP) avec du lait de chamelle, du lait de vache, la fraction de caséine du lait de vache et la fraction du lactosérum du lait de vache afin d'étudier l'immunogénicité, l'allergénicité et l'étude de la réactivité croisée entre les protéines du lait de chamelle et du lait de vache. Les réponses en anticorps ont été évaluées pour leur spécificité, leur avidité qui mesure la force de liaison entre les antigènes et les anticorps IgG1 des échantillons de sérum, leur fonctionnalité et leur réactivité croisée au moyen de différentes techniques : Le dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay ELISA), l'immunoblot et des tests *in vivo*. Cela devrait permettre d'avoir un aperçu de l'éventuelle utilisation du lait de chamelle comme alternative aux préparations hypoallergéniques pour nourrissons. L'immunisation en IP permet au système immunitaire de reconnaître les protéines dans leur état natif non digéré (McMahon et Oommen, 2008 ; Nagy *et al.*, 2013 ; Maryniak *et al.*, 2018).

La présente étude a montré que ces deux laits avaient une immunogénicité et une allergénicité similaire, pouvant induire des niveaux comparables d'anticorps IgG1 et IgE spécifiques avec des avidités similaires, car il n'y a pas de différence significative entre le niveau d'IgG1 spécifique du lait de chamelle élevé contre le lait de chamelle et le niveau d'IgG1 spécifique au lait de vache élevé contre le lait de vache. Pour les deux anticorps soulevés contre les protéines de lait de chamelle ou de vache, il existe une différence statistiquement significative entre les IgG1 réactivité envers le lait de chamelle et les protéines du lait de vache, indiquant une faible réactivité croisée entre le lait de chamelle et les protéines du lait de vache (Maryniak *et al.*, 2018).

Les résultats de cette étude ont montré que les réponses en anticorps élevées contre les caséines étaient dominées par des épitopes de type linéaire, un épitope linéaire est une courte séquence continue de résidus d'acides aminés, alors que les réponses en anticorps élevées contre les protéines du lactosérum sont dominées par des épitopes conformationnels, qui sont composés de résidus qui ne sont pas séquentiels mais qui sont proches dans l'espace, ils sont réunis par repliement des protéines. Ceci est conforme à une étude précédente montrant que les caséines induisaient principalement des anticorps dirigés contre des épitopes linéaires alors que la β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine induisaient principalement des anticorps dirigés contre les épitopes conformationnels (Nagy *et al.*, 2013 ; Lo *et al.*, 2013). Ces résultats correspondent très bien au repliement structurel des protéines dans la fraction caséine et les protéines du lactosérum où les caséines possèdent un repliement non structuré flexible (McMahon et Oommen, 2008 ; Nagy *et al.*, 2013 ; Maryniak *et al.*, 2018). Tandis que les

protéines prédominantes dans le lactosérum, β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine sont des protéines globulaires contenant respectivement deux et quatre liaisons disulfures (Beg *et al.*, 1985 ; Hailu *et al.*, 2016).

Les protéines du lait de chamelle et de la vache ont généralement montré une très faible réactivité croisée. Alors qu'environ seulement 1 anticorps IgG1 sur 30 dirigés contre le lait de chamelle pourrait réagir avec le lait de vache, seulement environ 1 anticorps IgG1 sur 50 dirigés contre le lait de vache pourrait réagir avec le lait de chamelle. La faible réactivité croisée a été confirmée par ELISA inhibiteur (thechnique de l'ELISA indirect) où le lait de chamelle ne pouvait inhiber environ 35% de la réponse contre le lait de vache et ce dernier ne pouvait inhiber environ 50% de la réponse contre le lait de chamelle. Des résultats similaires ont été observés pour les réponses IgE. Une faible réactivité croisée peut refléter des différences dans le modèle d'épitope entre les protéines du lait de chamelle et du lait vache directement corrélées avec une identité de séquence protéique assez faible (Maryniak *et al.*, 2018).

La présente étude a démontré que le lait de chamelle peut être une alternative appropriée aux préparations hypoallergéniques pour les nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache, car la faible réactivité croisée devrait conférer au lait de chamelle un faible risque d'induire des réactions immunitaires. Ces résultats coïncide avec des études faites sur des enfants atteints d'APLV confirmée, montrant que l'introduction du lait de chamelle chez ces derniers, avait un effet positif, rapide et durable sur leur santé (Navarrete *et al.*, 2018 ; Maryniak *et al.*, 2018).

D'autres études ont montré que les caséines et les protéines du lactosérum du lait de chamelle ne pouvaient pas inhiber ou se lier aux anticorps des sérums de patients atteints d'APLV confirmée (Restani *et al.*, 2002 ; El-Agamy *et al.*, 2009). Contrairement au lait de chamelle, le lait de chèvre et le lait de brebis montrent une grande réactivité croisée avec le lait de vache (Bellioni-Businco *et al.*, 1999 ; Ehlayel *et al.*, 2011 ; Maryniak *et al.*, 2018), qui est également reflétée par l'identité protéique élevée, provoquant un modèle d'épitope similaire (Maryniak *et al.*, 2018).

Des études ont également montré que les enfants atteints d'APLV réagissaient au lait de chèvre en raison de réactions croisées d'anticorps de type IgE (Bellioni-Businco *et al.*, 1999 ; Maryniak *et al.*, 2018). En général, le lait de chèvre n'est pas recommandé pour les patients atteints d'APLV sans supervision restrictive de spécialistes (Bellioni-Businco *et al.*, 1999 ; Ehlayel *et al.*, 2011).

Bøgh *et al.* (2013) ont démontré que le lait de vache était plus efficace pour inhiber la liaison aux anticorps dirigés contre le lait de chamelle, que le lait de chamelle pour inhiber la liaison aux anticorps dirigés contre le lait de vache. Cette différence peut être expliquée par l'absence de β -lactoglobuline, l'une des principales protéines allergènes du lait de vache et la réactivité croisée entre les caséines du lait de chamelle et du lait de vache s'est avérée inférieure à la réactivité croisée entre les protéines du lactosérum des deux sources, indiquant que le lait de chamelle peut être une alternative plus appropriée aux préparations hypoallergéniques pour les nourrissons allergiques à la caséine, que pour ceux qui sont allergiques au lactosérum. Cela correspond très bien à l'identité protéique au sein de la

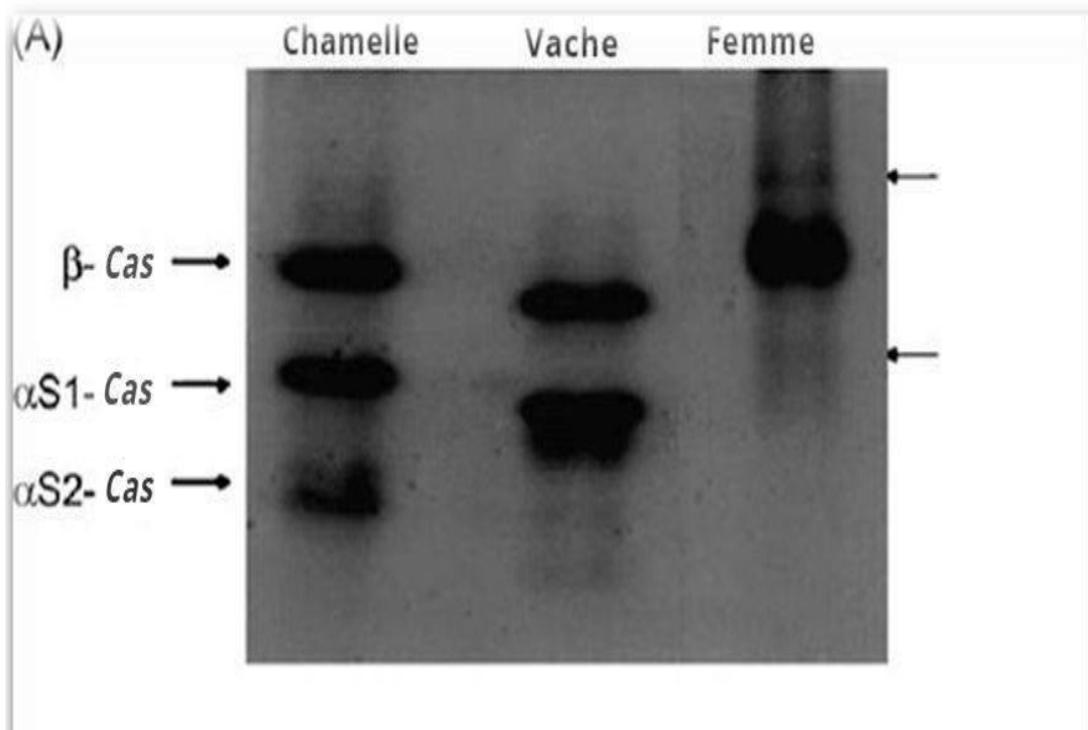
fraction caséine par rapport à la fraction du lactosérum. De plus, l'immunoblot a confirmé que les anticorps spécifiques du lait de vache ont pu réagir exclusivement avec les protéines du lactosérum du lait de chamelle, confirmant une prédominance de la réactivité croisée vis-à-vis des protéines du lactosérum (Natale *et al.*, 2004 ; Järvinen et Chatchatee, 2009 ; Maryniak *et al.*, 2018).

De petites différences ont été observées entre le pourcentage de réactivité croisée, due aux épitopes linéaires en comparaison avec la réactivité croisée représentée par les épitopes conformationnels, cette étude a montrée qu'il existait une tendance à une réactivité croisée plus faible des épitopes conformationnels par rapport aux épitopes linéaires. La différence des valeurs de titre dans chaque groupe de rats immunisés pourrait refléter une faible liaison des anticorps due à de mauvais appariements des épitopes ou à une faible quantité d'épitopes partagés. (Maryniak *et al.*, 2018).

3.4. Les données sur les caractéristiques antigéniques des protéines du lait de chamelle et leur réactivité immunologique croisée avec les protéines du lait de vache

Les similitudes moléculaires et immunologiques entre les protéines du lait de chamelle et de vache ont été étudiées. Les analyses électrophorétiques du lait de chamelle, de vache et du lait maternel ont révélé des différences en raison de leur comportement distingué en électrophorèse et leurs masses moléculaires. Cette différence est due sans doute à la structure et la composition de ces protéines en acides aminés différentes (El-Agamy *et al.*, 2009). Les mêmes résultats ont été rapportés par (Farah, 1993 ; Kappeler, 1998 ; El-Agamy, 2007).

D'autre part, bien que les caséines du lait de chamelle et de vache aient montré l'apparence de fractions égales sur l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide native (Polyacrylamide gel electrophoresis native PAGE), des variations du comportement de migration de toutes les fractions ont été observées, ce qui reflète principalement les différences de charge entre les deux types de caséines. Il a été rapporté que la caséine du lait de chamelle était séparée en trois fractions principales sur le gel PAGE native et que ces fractions sont en nombres similaires à celles de la caséine du lait de vache, mais différentes dans les positions de migration. Les modèles électrophorétiques des caséines du lait de chamelle et du lait vache ont montré une égalité des fractions β -Cas et α S-Cas dans leurs intensités. Au contraire, le modèle de caséine humaine a révélé la dominance de β -Cas (Figure 5) (El-Agamy *et al.*, 2009).



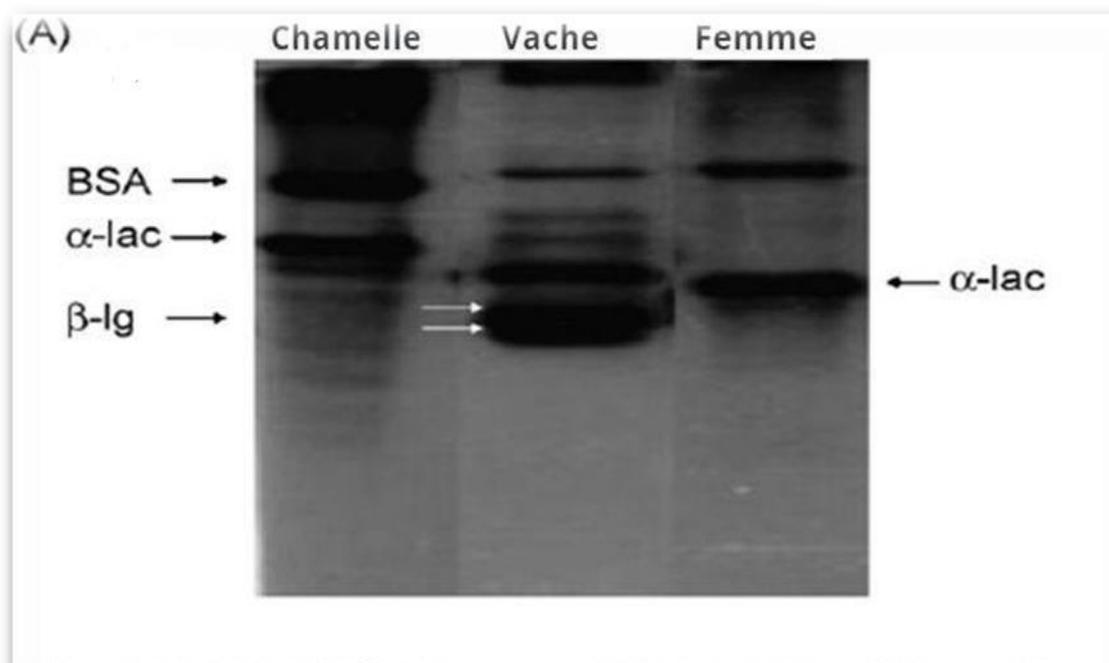
α S1-Cas : AlphaS1-caséine ; α S2-Cas : AlphaS2-caséine ; β -Cas : bêta-caséine.

Figure 5 : (A) PAGE-native alcaline des caséines acides du lait de chamelle, du lait de vache et du lait maternel (El-Agamy *et al.*, 2009).

L'étude de Kroening *et al.* (1998) a montré que la caséine humaine est principalement la β -Cas et l' α S-Cas est présente dans un rapport très faible. Le rapport élevé de la β -Cas dans la caséine du lait maternel reflète son taux de digestibilité plus élevé dans l'intestin du nourrisson (El-Agamy *et al.*, 2009).

Pendant ce temps, il est pris en compte que plus le rapport de α S-Cas dans le lait de vache est élevé, plus l'incidence des allergies (réaction d'hypersensibilité) est élevée chez les enfants (Taylor, 1986).

Par conséquent, l'hypoallergénicité du lait maternel est due, au moins en partie, au rapport élevé de β -Cas et au faible rapport de α S-Cas. Les schémas électrophorétiques ont révélé que la β -lactoglobuline « β -Lg » est présente dans le lait de vache mais absente dans lait de chamelle et le lait maternel (figure 6) (El-Agamy *et al.*, 2009).

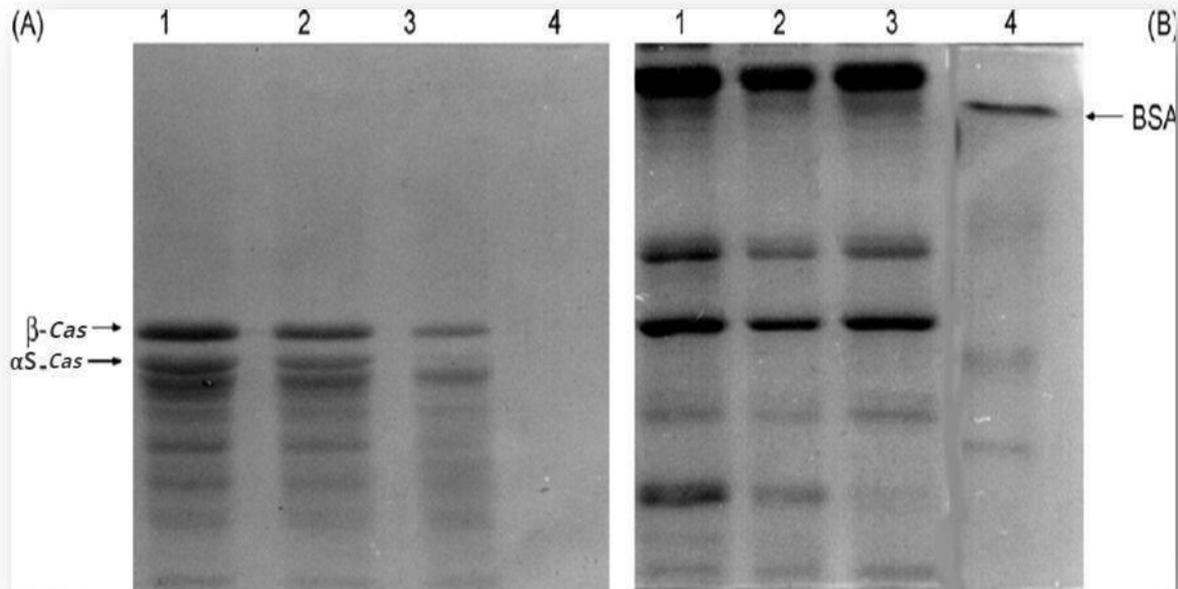


β -Ig : β -lactoglobuline ; **α -lac** : α -lactalbumine ; **BSA** : L'albumine sérique.

Figure 6 : (A) PAGE-native alcaline des protéines du lactosérum du lait de chamelle, du lait de vache et du lait maternel (El-Agamy *et al.*, 2009).

Kappeler. (1998) a rapporté que le lait de chamelle est exempt de β -Lg, qui est considéré comme l'un des principaux antigènes des protéines du lait de vache responsable de l'incidence des réactions d'hypersensibilité chez les nourrissons (Lara-Villoslada *et al.*, 2005 ; El -Agamie, 2007).

Les protéines du lait de chamelle ont des propriétés uniques, qui reflètent leur propre composition et structure par rapport aux protéines du lait de vache et lait maternel. Afin de confirmer ces résultats, un autre critère immunologique a été appliqué. L'analyse par Western blot (électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE) suivi d'un immunoblot). Lorsque l'antisérum spécifique aux caséines du lait de chamelle a été utilisé en Western blot, il a été remarqué que toutes les fractions de caséine du lait de chamelle étaient détectées sur la membrane de nitrocellulose (figure 7), alors qu'aucune bande appartenant aux caséines du lait de vache n'a été détectée (figure 7). Ce résultat a révélé les différences antigéniques entre les deux types de caséine et chacune a ses propres déterminants antigéniques, en raison de leurs différences structurales complètes. De même, une réactivité immunologique croisée très limitée entre les protéines sériques du lait de chamelle et de vache a été trouvée (El-Agamy *et al.*, 2009). Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (Restani *et al.*, 1999).



BSA : L'albumine sérique bovine ; **α S-Cas** : Alpha S-caséine ; **β -Cas** : bêta-caséine.

- (A) : **Pistes 1 à 3** : caséine du lait de chamelle; **Piste 4** : caséine du lait de vache. Un antisérum polyvalent spécifique aux caséines du lait de chamelle a été appliqué dans le transfert.
- (B) : **Pistes 1 à 3** : protéines du lactosérum du lait de chamelle; **Piste 4** : protéines du lactosérum du lait de vache. Un antisérum polyvalent spécifique aux protéines du lactosérum du lait de chamelle a été appliqué dans le transfert.

Figure 7 : (A) : PAGE-SDS suivie par immunoblot (Western blot) des caséines du lait de chamelle et de vache. (B) : PAGE-SDS suivie par immunoblot (Western blot) des protéines du lactosérum du lait de chamelle et du lait de vache (El-Agamy *et al.*, 2009).

Les protéines sériques du lait de chamelle et de vache ont montré des similitudes immunologiques limitées pour l'albumine sérique bovine (BSA) et d'autres peptides (figure 7), ce qui signifie que la BSA partage une séquence limitée dans sa structure primaire similaire à celle de la protéine du lait de chamelle. La similitude immunologique entre le lait de chamelle et le lait de vache, peut être due au fait que la BSA est dérivée du sang et n'est pas synthétisée dans la glande mammaire. Cependant, l'impact d'une telle similitude immunologique sur l'allergie peut être négligé par rapport à la β -lactoglobuline et l' α -lactalbumine, la BSA n'a aucun rôle significatif dans la réaction d'hypersensibilité (El-Agamy, 2007 ; El-Agamy *et al.*, 2009).

Afin de confirmer une différence entre le mode d'allergénicité des protéines du lait de vache et celles du lait de chamelle, un test ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) a été effectué pour la détermination des épitopes de liaison aux IgE, en utilisant respectivement des sérums d'animaux polyclonaux spécifiques d'un allergène ou des sérums de patients humains. Cette méthode est très sensible, permettant la détection de quantités infimes d'antigènes. Le test ELISA inhibiteur mesure les épitopes IgE monovalents et polyvalents (ELISA indirect) qui peuvent être allergènes (figure 8) (Fritsche, 2003 ; El-Agamy *et al.*,

2009). Les chercheurs ont examiné les épitopes antigéniques des protéines du lait de chamelle et ceux du lait de vache (caséines et protéines sériques), en utilisant des sérums de 40 enfants âgés de 6 mois à 8 ans allergiques aux protéines du lait de vache.

Les protéines du lait de vache étaient capables de provoquer un niveau élevé d'inhibition des IgE avec tous les sérums testés, à des pourcentages allant respectivement de 41 à 83% (moyenne 65,8%) et de 23 à 59% (moyenne 39,8%) pour la caséine et les protéines sériques. Ces résultats ont été attendus car les échantillons de sérum ont été obtenus de sujets allergiques aux protéines du lait de vache. Au contraire, lorsque les protéines du lait de chamelle ont été testées comme inhibiteurs, la réactivité des IgE contre la caséine et les protéines sériques était de zéro, il n'y avait aucune reconnaissance d'IgE pour les épitopes de la caséine ou des protéines sériques du lait de chamelle, lorsque ces sérums étaient incubés avec chacun d'eux. Ces résultats révèlent les différences antigéniques entre les protéines du lait de chamelle et du lait de vache (figure 8) (El-Agamy *et al.*, 2009).

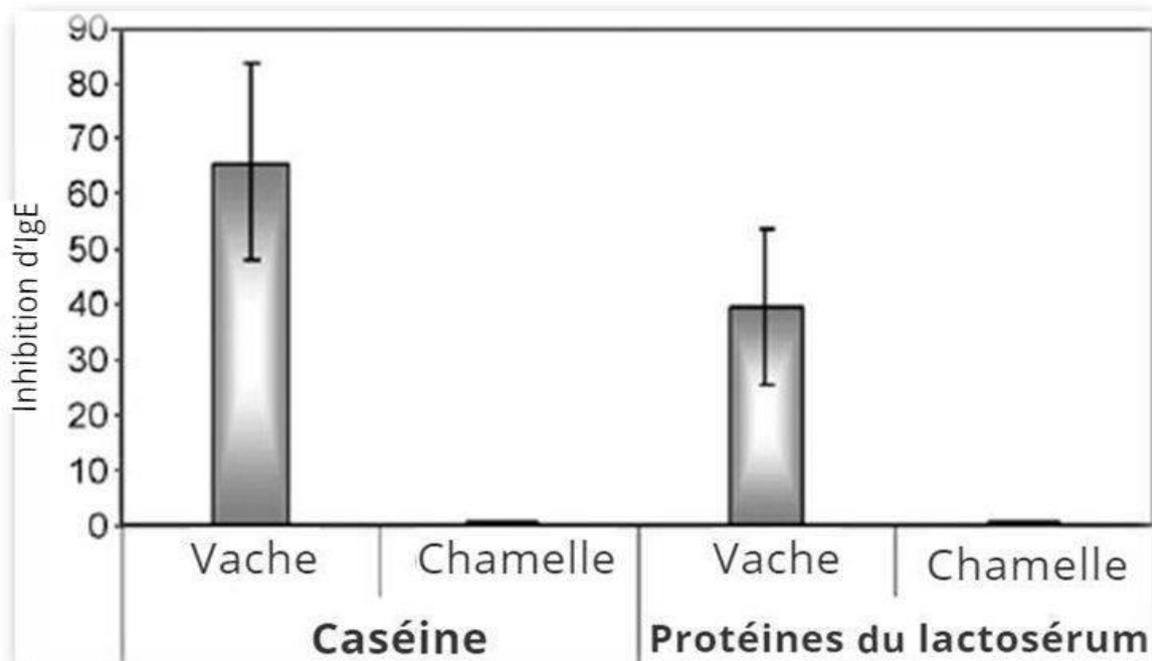


Figure 8 : L'ELISA d'inhibition des IgE (ELISA indirect) des protéines du lait de vache et de chamelle (El-Agamy *et al.*, 2009).

Dans une autre étude en utilisant la technique d'immunoempreinte, les IgE d'enfants allergiques au lait de vache sont capables de reconnaître la plupart des parties des protéines laitières de mammifères élevés dans les pays européens, comme les brebis, les chèvres et les bufflonnes, alors qu'aucune IgE sérique ne réagissait avec les protéines du lait de chamelle (Restani *et al.*, 1999). Dans cette étude aucune information n'a été enregistrée sur les espèces de chameaux ou sur la composition du lait. Il est bien connu que le lait de chamelle varie non seulement dans sa composition brute, mais aussi dans la structure des composants entre les différentes races et espèces (*Camelus dromedaries* et *Camelus bactrianus*).

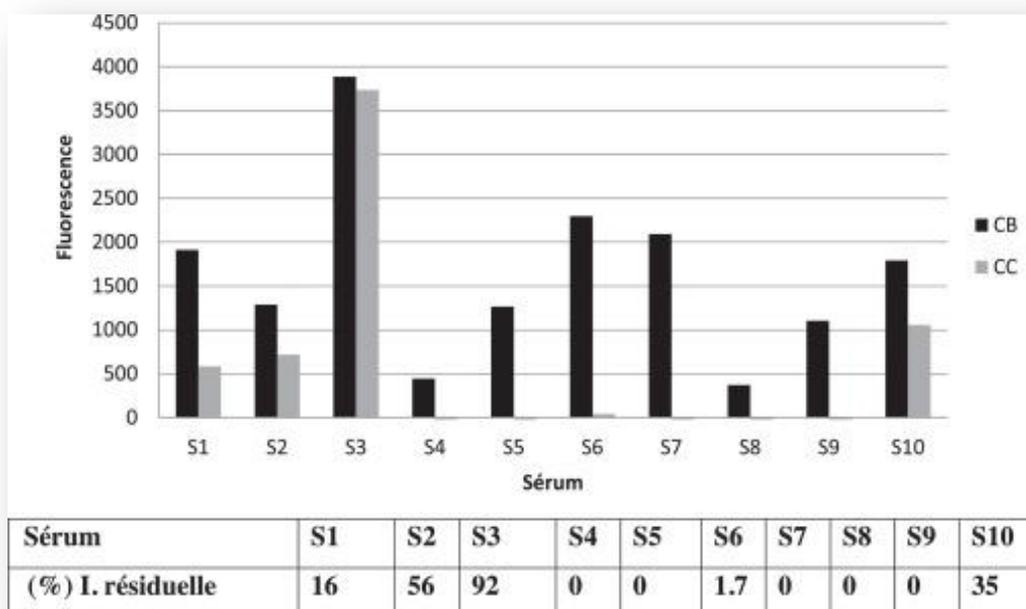
Sur la base de toutes les conclusions de la présente étude, on peut conclure que cet essai *in vitro* fournit des preuves supplémentaires que les épitopes des protéines du lait de vache et de chamelle semblent être tout à fait différents. Le lait de chamelle écrémé dilué est utilisé par les nomades des déserts d'Égypte, du Soudan, de Mauritanie, du Kenya, de Chine et du Kazakhstan pour nourrir leurs bébés. Par conséquent, le lait de chamelle pourrait être une nouvelle source de protéines prometteuse pour les enfants allergiques aux protéines du lait de vache et les préparations pour nourrissons au lait de chamelle peuvent être prises en compte.

Le lait de chamelle contient une quantité adéquate d'acides aminés essentiels similaire à celle du lait de vache, en plus de l'absence de la β -lactoglobuline qui est l'un des allergènes du lait de vache les plus dominants. L'implication de ce résultat sur les propriétés nutritionnelles du lait de chamelle doit être souligné (El-Agamy *et al.*, 2009)

3.5. Les données sur l'immunoréactivité des protéines du lait camelin avec les sérums d'enfants atteints d'APLV

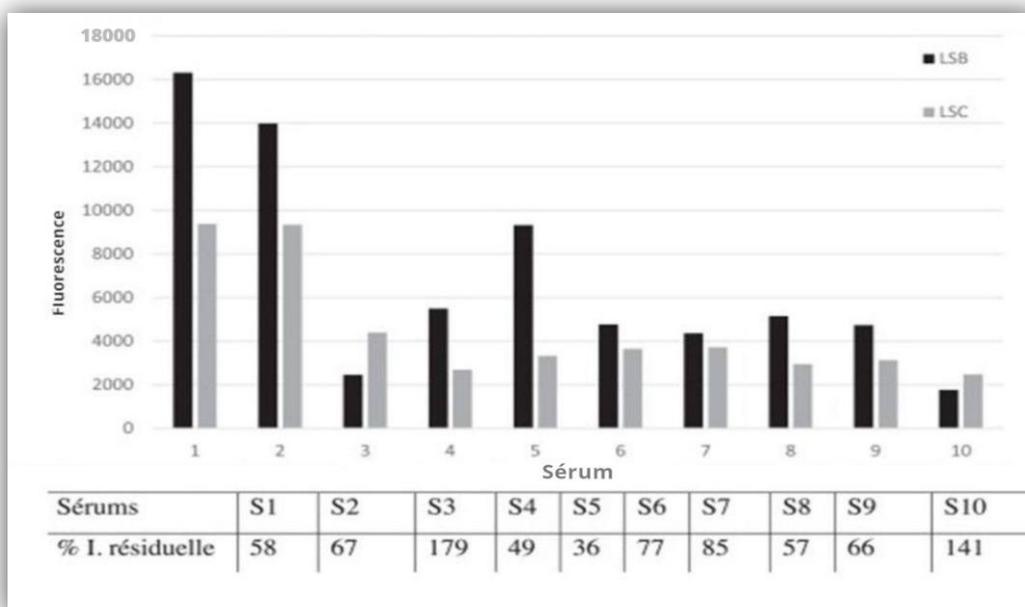
Une étude de l'immunoréactivité des protéines du lait camelin sur des sérums de 10 enfants ayant une allergie confirmée aux protéines du lait de vache (APLV), a été réalisée sur les caséines et les protéines sériques du lait camelin de la race Targui du Sud algérien. Le lait camelin de la race Targui a été collecté au niveau d'éleveur de chameaux de la wilaya de Ghardaïa. L'immunoréactivité des protéines natives du lait camelin a été étudiée par Elisa (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) indirect (Boughellout *et al.*, 2016).

La totalité des sérums étudiés ont réagi avec les caséines bovines, alors que seulement 40% des sérums ont eu une réponse positive contre les caséines camelines avec une réponse diminuée allant de 16 à 92% par rapport à celle des caséines du lait bovin (figure 9). Seul le sérum numéro 3 ayant la réponse la plus élevée, il a pratiquement eu la même réponse entre le lait bovin et camelin. Les différences notées dans les réponses vis-à-vis des caséines camelines et bovines ont été expliquées par les différences notables dans leur structures primaires. Certains épitopes des caséines bovines rapportés par Chatchatee *et al.* (2001), Cerecedo *et al.* (2008) et Johansson *et al.* (2009) sont complètement absents des structures des caséines camelines. Ainsi, les épitopes (17-36) et (28-50) de la caséine α S1, (68-86) de la caséine α S2 et (34-56) de la caséine κ semblent être absents de la structure des caséines camelines (Boughellout *et al.*, 2016). La totalité des protéines sériques camelines ont réagi avec les sérums ; cependant, les réponses sont largement plus faibles que celle des protéines sériques bovines dans 8/10 des sérums (figure 10). L'immunoréactivité des protéines sériques camelines varie de 36 à 85% par rapport à celles des protéines sériques bovines. Deux sérums (3 et 10) ont montré une réponse supérieure à celle des protéines sériques bovines (Boughellout *et al.*, 2016).



CB : caséines bovine ; **CC** : caséines camelines ; **I. résiduelle** : immunoréactivité résiduelle.

Figure 9 : Immunoréactivité des caséines camelines (Boughellout *et al.*, 2016).



LSB : lactosérum bovin ; **LSC** : lactosérum camelin ; **I. résiduelle** : immunoréactivité résiduelle.

Figure 10 : Immunoréactivité des protéines sériques camelines (Boughellout *et al.*, 2016).

La différence de réactivité immunologique des protéines sériques camelines et bovines peut être imputée en grande partie à l'absence de la β -lactoglobuline, l'allergène majeur des protéines sériques bovines. Toutefois, l'absence de la β -Lg n'est pas l'unique cause de cette différence, la comparaison des épitopes rapportés par (Hochwallner *et al.*, 2014) de l' α -lactalbumine bovine à la structure (α -lac) cameline a montré que l'épitope (1-20) est complètement absent dans l' α -lac cameline, la séquence de l'épitope (15-34) présente une très faible homologie de structure avec substitution de certains acides aminés dans l' α -lac cameline, seul l'épitope (105-123) présente une forte homologie. En plus de ces différences, l'antigénicité des autres protéines présentes dans le lait camelin reste inconnue (Boughellout *et al.*, 2016).

Les protéines du lait camelin semblent donc avoir un potentiel antigénique très faible par comparaison à celle du lait bovin, ceci a été noté dans différentes études (Restani *et al.*, 2002 ; El-Agamy *et al.*, 2007 ; Fiocchi *et al.*, 2010).

Conclusion

Le lait est un aliment complexe d'une grande richesse nutritionnelle, qui apporte protéines, lipides, glucides, minéraux, vitamines, enzymes, immunoglobulines...etc. Il est indispensable à la survie de tous les mammifères, dont l'homme. En effet, il est le seul aliment du nouveau né. Le lait de chaque mammifère est adapté à l'alimentation de ses propres petits. Malgré cette évidence, l'homme se nourrit du lait de différents mammifères: vache, chèvre, brebis,... etc. Des études comparées de la composition des laits ont mis en évidence une similitude de ses composants, bien qu'elles soient présentes en quantité variable d'un lait à un autre. Malgré leurs différences de structure et de propriétés physico-chimiques, ces protéines peuvent toutes être impliquées dans l'allergie alimentaire du nourrisson et du petit enfant. Les signes cliniques peuvent se manifester de nombreuses manières : signes digestifs, cutanés, respiratoires voir même par une réaction anaphylactique.

Les études ont démontré la présence de faibles réponses antigéniques des protéines du lait camelin ainsi que sa faible réactivité croisée avec le lait de vache, indiquant une faible homologie protéique et l'absence de similitude immunologique entre les protéines des deux espèces peuvent présenter un réel intérêt du point de vue nutritionnel et clinique. Même s'il comporte un risque d'une immunoréactivité résiduelle notable spécialement pour les protéines sériques, il peut être conseillé comme formule hypoallergénique préventive pour des enfants à risque et cela sous contrôle médicale. De ce fait le lait camelin peut être proposé comme une nouvelle source de protéines pour l'alimentation des enfants allergiques aux protéines du lait de vache.

Pour terminer il est important de rappeler que l'éducation thérapeutique des parents, mais aussi des enfants lorsqu'ils grandissent, est indispensable pour éviter des réactions allergiques par exposition accidentelle aux protéines du lait de vache et/ou celles d'autres types d'aliments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdelgadir W. S., Ahmed T.K. et Dirar H.A. (1998).** The traditional fermented milk products of the Sudan. *International Journal of Food Microbiology*, 44 (1-2), 1–13. Doi : 10.1016/s0168-1605(98)00090-7
- Abdellaoui K. (2010).** L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson (à propos de 20 cas). Thèse doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah ; Fès ; Maroc.
- Aissa K., Ben Ameer S., Kamoun F., Feki S., Kmiha S., Aloulou H., Masmoudi H., Chabchoub I. et Hachicha M. (2017).** Allergie aux protéines du lait de vache : histoire naturelle et facteurs de persistance. *Revue Française d'Allergologie*, 57 (1), 18–2. Doi : 10.1016/j.reval.2016.09.009
- Alcocer M. J. C., Ares S. de la C. et López-Calleja I. (2016).** Recent advances in food allergy. Review. *Brazilian Journal of Food Technology*, 19, e2016047, 1-9. Doi : 10.1590/1981-6723.4716.
- Aqib A., Ijaz M., Anjum A., Kulyar M., Shoaib M. et Farooqi S. (2019).** Reconnoitering milk constituents of different species, probing and soliciting factors to its soundness. In Book : *Milk Production, Processing and Marketing*.pp.1-18. Doi : 10.5772/intechopen.828852
- Bahna S. L. (2002).** Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89 (6), 56–60. Doi : 10.1016/s1081-1206(10)62124-2
- Beg O. U., Bahr-Lindstrom H., Zaidi Z. H. et Jornvall H. (1985).** The primary structure of alpha-lactalbumin from camel milk. *European Journal of Biochemistry*, 147 (2), 233–239. Doi : 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08741.x
- Bel E. H. (2004).** Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10 (1), 44–50. Doi : 10.1097/00063198-200401000-00008
- Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P., Giampietro P. G., Perborn H. et Businco L. (1999).** Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103 (6), 1191–1194. Doi : 10.1016/s0091-6749(99)70198-3
- Benkerroum N., Mekkaoui M., Bennani N. et Hidane K. (2004).** Antimicrobial activity of camel's milk against pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Dairy Technology*, 57(1), 39–43. Doi : 10.1111/j.1471-0307.2004.00127.x
- Beretta B., Conti A., Fiocchi A., Gaiaschi A., Galli C. L., Giuffrida M. G., Ballabio C. et Restani P. (2001).** Antigenic determinants of bovine serum albumin. *International Archives of Allergy and Immunology*, 126(3), 188–195. Doi : 10.1159/000049513
- Bieber T. (2008).** Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 358(14), 1483–1494. Doi : 10.1056/nejmra074081
- Boubezari M. T. (2010).** Contribution à l'étude des caractéristiques physicochimiques et mycologiques du lait chez quelques races bovines, ovines et caprines dans quelques élevages de la région de Jijel ; surveillance de la chaîne alimentaire de la filière viande ; Université Mentouri de Constantine- Faculte Des Sciences Departement des Sciences Veterinaires; Constantine ; Algérie.
- Boughellout H., Benatallah L. et Zidoune M. N. (2015).** Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3 ans de la ville de Constantine (Algérie). *Revue Française d'Allergologie*, 55(4), 288–292. Doi : 10.1016/j.reval.2015.02.182
- Boughellout H., Choiset Y., Rabesona H., Chobert J. M., Haertle T. et Zidoune M. N. (2016).** Lait camelin : nouvelle source de protéines pour enfants allergiques aux protéines du lait de vache ?. *Revue Française d'Allergologie*, 56(4), 344–348. Doi : 10.1016/j.reval.2015.08.011

- Boughellout H. et Zidoune M. N. (2010).** Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons dans la région d'Annaba. *Archives de Pédiatrie*, 17(6), 86–87. Doi : 10.1016/s0929-693x(10)70548-0
- Boukerboua R. et Boudarsa R. (2018).** La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache chez les enfants de 0 à 3 ans dans la Wilaya De Constantine ; *Biochimie Appliquée* ; Université des Freres Mentouri-Constantine ; Constantine ; Algérie.
- Boulaouad N. et Belouahri K. (2019).** Evaluation de la qualité physico-chimique du lait de vache de la région de Bordj El Ghedir (Bordj Bou Arreridj) ; *Qualité des Produits et Sécurité Alimentaire* ; Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers -Département des Sciences Biologiques. Bordj Bou Arreridj. Algérie.
- Bousquet, J., Fokkens, W., Burney, P., Durham, S. R., Bachert, C., Akdis, C. A., Canonica G.W., Dahlen S. E., Zuberbier T ; Bieber T., Bonini S., Bousquet P. J., J. L. Brozek J. L., Cardell L. O., Cramer R., Custovic A., Demoly P., van Wijk R. G., Gjomarkaj M., Holland C., Howarth P., Humbert M., Johnston S. L., Kauffmann F., Kowalski M. L., Lambrecht B., Lehmann S., Leynaert B., Lodrup-Carlsen K., Mullol J., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Papadopoulos N., Passalacqua G., H. J. Schnemann H. J., Simon H.U., Todo-Bom A., Toskala E., Valenta R., Wickman M. et Zock, J. P. (2008).** Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis : a GA2LEN paper. *Allergy*, 63 (7), 842–853. Doi : 10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A. et Van Weel C. (2008).** Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*, 63, 8–160. Doi : 10.1111/j.1398
- Breux B. (2013).** L'allergie alimentaire de la petite enfance à l'adolescence : cas de l'allergie aux protéines du lait de vache ; Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Université de Lille ; Lille ; France.
- Brezovečki A., Čagalj M., Dermić Z.F, Mikulec N., Ljolić D.B. et Antunac N. (2005).** Camel milk and milk products. *Review-Pregledni Rad*, 65 (2), 81-90. Doi : 10.15567/mljekarstvo.2015.0202
- Caffarelli C., Baldi F., Bendandi B., Calzone L., Marani M., Pasquinelli P. et Ewgpag. on behalf of. (2010).** Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics*, 36(1), 5. Doi : 10.1186/1824-7288-36-5
- Carvalho-Junior F. F. (2001).** Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca em sintomatologia respiratória. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 1(1), 17-24.
- Chatchatee P., Järvinen K. M., Bardina L., Beyer K. et Sampson H. A. (2001).** Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on α s1-casein : differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(2), 379–383. Doi : 10.1067/mai.2001.112372
- Cerecedo I., Zamora J., Shreffler W. G., Lin J., Bardina L., Dieguez M. C., Julie Wang J., Alfonso Muriel A., de la Hoz B. et Sampson H. A. (2008).** Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122 (3), 589–594. Doi : 10.1016/j.jaci.2008.06.040
- Crittenden R. G. et Bennett L. E. (2005).** Cow's milk allergy : a complex disorder. *Journal of the American College of Nutrition*, 24 (6), 582S–591S. Doi : 10.1080/07315724.2005.10719507
- Codex Alimentarius. (1999).** Norme générale pour l'utilisation de termes de laiterie CODEX STAN 206-1999. pp : 1- 4.
- Debabi M. et Kouadri A. (2015).** Suivi de la cinétique de l'acidité titrable et du pH des laits collectés du marché de Guelma ; *Qualité des produits et Sécurité Alimentaire* ; Université 8

Mai 1945 Guelma. Faculté Des Sciences de la Nature et de la Vie et Des Sciences de la Terre et de L'univers. Département de Biologie ;Guelma ; Algérie.

Ehlayel M., Bener A., Abu Hazeima K. et Al-Mesaifri F. (2011). Camel milk is a safer choice than goat milk for feeding children with cow milk allergy. *ISRN Allergy*, 2011, 1–5. Doi : 10.5402/2011/391641

Ehlayel M. S., Hazeima K. A., Al-Mesaifri F. et Bener A. (2011). Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 32 (3), 255–258. Doi : 10.2500/aap.2011.32.3429

El-Agamy E. I. (2007). The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research*, 68 (1-2), 64–72. Doi : 10.1016/j.smallrumres.2006.09.016

El Agamy E. I. (2011). Nutrition and Health : Milk allergy. In : Encyclopedia of Dairy Science and Nutrition, Ed. Fuquay J.W., Fox P. F., and Mc Sweeney, P.L.H. Elsevier Academic Press, London, p. 1041-1045.

Elagamy E. I. (2016). Milk Protein Allergy. *Reference Module in Food Science*. Doi : 10.1016/b978-0-08-100596-5.00971-9

El-Agamy E. I., Nawar M., Shamsia S. M., Awad, S. et Haenlein G. F. W. (2009). Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children?. *Small Ruminant Research*, 82 (1), 1–6. doi:10.1016/j.smallrumres.2008.12.016

El-Agamy E. I., Ruppanner R., Ismail A., Champagne C.P. et Assaf R. (1992). Antibacterial et l'activité antivirale des protéines protectrices du lait de chamelle. *Journal of Dairy Research*, 59 (2), 169-175.

El-Mecherfi K. (2012). Évaluation de l'immunoréactivité et de l'allergénicité des lactoprotéines bovines après hydrolyse enzymatique combinée à un traitement micro- ondes. Intérêt des biopuces à allergènes dans la multi-détection des réponses IgE spécifiques chez des enfants poly sensibilisés aux protéines du lait de vache ; Physiologie de la Nutrition et Sécurité Alimentaire ; Faculté des Sciences Département Biologie ; Oran ; Algérie.

Farah Z. (1993). Composition and characteristics of camel milk. *Journal of Dairy Research*, 60 (04), 603. Doi : 10.1017/s0022029900027953

Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S. L., von Berg A., Beyer K., MBozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Antonieta Guzman M., Li H., G. Heine R., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rancé F., Sampson H., Stein A., Terracciano L. et Vieths S. (2010). World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organization Journal*, 3(4), 57–161. Doi : 10.1097/wox.0b013e3181defeb9

Flom J. D. et Sicherer S. H. (2019). Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*, 11(5), 1051. Doi : 10.3390/nu11051051

Franzoi M., Niero G., Visentin G., Penasa M., Cassandro M. et De Marchi M. (2019). Variation of Detailed Protein Composition of Cow Milk Predicted from a Large Database of Mid-Infrared Spectra. *Animals*, 9 (4), 176. Doi : 10.3390/ani9040176

Fritsché R. (2003). Animal models in food allergy : assessment of allergenicity and preventive activity of infant formulas. *Toxicology Letters*, 140-141, 303–309. Doi : 10.1016/s0378-4274(03)00026-2

Galli S. J., Tsai M. et Piliponsky A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, 454 (7203), 445–454. Doi : 10.1038/nature07204

Giovanna V., Carla C., Alfina C., Domenico P. et Elena L. (2012). The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Italian Journal of Pediatrics*, 38(1), 35. Doi : 10.1186/1824-7288-38-35

Guetouache M., Guessas B. et Medjekal S. (2014). Composition and nutritional value of raw milk. *Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research*, 2 (10), 115-122. Doi : 10.15739/ibspr.005

- Hailu Y., Hansen E. B., Seifu E., Eshetu M., Ipsen R. et Kappeler S. (2016).** Functional and technological properties of camel milk proteins: a review. *Journal of Dairy Research*, 83(04), 422–429. Doi : 10.1017/s0022029916000686
- Hazebrouck S. (2016).** Laits de chèvre, d'ânesse et de chamelle : une alternative en cas d'allergie au lait de vache ?. *Innovations Agronomiques*, INRA, 52, 73-84.
- Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Spitzauer S. et Valenta R. (2014).** Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*, 66 (1), 22–33. Doi : 10.1016/j.ymeth.2013.08.005
- Huber B. (2006).** 100 Jahre Allergie : Clemens von Pirquet – sein allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 118 (19-20), 573–579. Doi : 10.1007/s00508-006-0701-3
- Hussain Z. (2018).** A review on milk allergy. *Journal of Nutritional Health & Food Engineering*, 8(1) ,84-86. Doi : 10.15406/jnhfe.2018.08.00261
- Isolauri E. et Turjanmaa K. (1996).** Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 97 (1), 9–15. Doi : 10.1016/s0091-6749(96)70277-4
- Iweala O. I., Choudhary S. K. et Commins S. P. (2018).** Food allergy. *Current Gastroenterology Reports*, 20 (5). Doi : 10.1007/s11894-018-0624-y
- Järvinen K. M. et Chatchatee P. (2009).** Mammalian milk allergy : clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9 (3), 251–258. Doi : 10.1097/aci.0b013e32832b3f33
- Johansson A., Lugand D., Rolet-Répécaud O., Mollé D., Delage M. M., Peltre G., Marchesseau S., Léonil J. et Dupont D. (2009).** Epitope characterization of a supramolecular protein assembly with a collection of monoclonal antibodies: the case of casein micelle. *Molecular Immunology*, 46 (6), 1058–1066. Doi : 10.1016/j.molimm.2008.09.028
- Johansson S. G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P. S., Lanier B. Q., Lockey R. F., Motala C., Ortega Martell J. A., Platts-Mills T.A.E., Ring J., Thien F., Van Cauwenberge P. et Williams H.C. (2004).** Revised nomenclature for allergy for global use : report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (5), 832–836. Doi : 10.1016/j.jaci.2003.12.591
- Kanny G., Moneret-Vautrin D. A., Flabbee J., Beaudouin E., Morisset M. et Thevenin F. (2001).** Population study of food allergy in France. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108 (1), 133–140. Doi : 10.1067/mai.2001.116427
- Kappeler S. R., Farah Z. et Puhan Z. (2003).** 5'-Flanking regions of camel milk genes are highly similar to homologue regions of other species and can be divided into two distinct groups. *Journal of Dairy Science*, 86 (2), 498–508. Doi : 10.3168/jds.s0022-0302(03)73628-5
- Kattan J. D., Cocco R. R. et Järvinen K. M. (2011).** Milk and soy allergy. *Pediatric Clinics of North America*, 58 (2), 407–426. Doi : 10.1016/j.pcl.2011.02.005
- Konte M. (1995).** Ecologie des parties distales du tractus génital chez les bovins au Sénégal. Mémoire de confirmation : ISRA/Dakar : 1995, 111 p
- Kumar D., Verma A. K., Chatli M. K., Singh R., Kumar P., Mehta, N. et Malav O. P. (2016).** Camel milk : alternative milk for human consumption and its health benefits. *Nutrition & Food Science*, 46 (2), 217–227. Doi : 10.1108/nfs-07-2015-0085
- Laleye L. C., Jobe B. et Wasesa A. A. H. (2008).** Comparative study on heat stability and functionality of camel and bovine milk whey proteins. *Journal of Dairy Science*, 91(12), 4527–4534. Doi : 10.3168/jds.2008-1446

- Lara-Villoslada F., Olivares M. et Xaus J. (2005).** The balance between caseins and whey proteins in cow's milk determines its allergenicity. *Journal of Dairy Science*, 88(5), 1654–1660. Doi : 10.3168/jds.s0022-0302(05)72837-x
- Lifschitz C. et Szajewska H. (2014).** Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *European Journal of Pediatrics*, 174(2), 141–150. Doi : 10.1007/s00431-014-2422-3
- Lignon L. et Chiny P. (2013).** Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique? ; Sciences pharmaceutiques ; université de Lorraine ; Lorraine ; France.
- Linhart B., Freidl R., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A. et Valenta R. (2019).** Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*, 11(7), 1492. Doi : 10.3390/nu11071492
- Lindholm Bøgh K., Barkholt V. et Bernhard Madsen C. (2013).** The sensitising capacity of intact β -lactoglobulin is reduced by co-administration with digested β -lactoglobulin. *International Archives of Allergy and Immunology*, 161(1), 21–36. Doi : 10.1159/000343042
- Maimone M., Caivano L., Midulla G., Maimone C. et Bavastrelli M. (2015).** Coeliac disease and hodgkin lymphoma: casual or cause-effect relationship?. *Digestive and Liver Disease*, 47, 264–265. Doi : 10.1016/j.dld.2015.07.124
- Marangoni F., Pellegrino L., Verduci E., Ghiselli A., Bernabei R., Calvani R., Cetinf I., Giampietrog M., Perticone F., Pirettai L., Giaccoj R., La Vecchiak C., Brandil M.L., Ballardini D., Banderalin G., Bellentano S., Canzonep G., Cricelliq C., Faggianor P., Ferraras N., Flachit E., Gonnelli S., Maccav C., Magniw P., Marellix G., Marroccoy W., Minielloz V. L., Origoaa C., Pietrantonibb F., Silvestricc P., Stelladd R., Strazzulloee P., Troianoff E. et Polia A. (2018).** Cow's milk consumption and health : a health professional's guide. *Journal of the American College of Nutrition*, 1–12. Doi : 10.1080/07315724.2018.1491016
- Maryniak N., Hansen E., Ballegaard A. S., Sancho A. et Bøgh K. (2018).** Comparison of the allergenicity and immunogenicity of camel and cow's milk a study in brown norway rats. *Nutrients*, 10(12), 1903. Doi : 10.3390/nu10121903
- McMahon D. J. et Oommen B. S. (2008).** Supramolecular structure of the casein micelle. *Journal of Dairy Science*, 91(5), 1709–1721. doi:10.3168/jds.2007-0819
- Messina M. et Venter C. (2020).** Recent surveys on food allergy prevalence. *Nutrition Today*, 55(1), 22–29. Doi : 10.1097/nt.0000000000000389
- Metioui S. (2017).** Allergie aux protéines lait de vache ; Docteur en Medecine Generale ; Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen Faculté de Medecine Département de Medecine ; Tlemcen ; Algérie.
- Mihic T., Rainkie D., Wilby, K. J. et Pawluk S. A. (2016).** The therapeutic effects of camel milk. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 21(4), NP110–NP126. Doi : 10.1177/2156587216658846
- Moneret-Vautrin D. A. (2008).** Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 48(3), 171–178. Doi : 10.1016/j.allerg.2008.01.018
- Nagy P., Thomas S., Markó O. et Juhász, J. (2013).** Milk production, raw milk quality and fertility of dromedary camels (*Camelus Dromedarius*) under intensive management. *Acta Veterinaria Hungarica*, 61(1), 71–84. Doi : 10.1556/avet.2012.051
- Natale M., Bisson C., Monti G., Peltran A., Perono Garoffo L., Valentini S., Claudio Fabris C., Enrico Bertino E. et Conti A. (2004).** Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Molecular Nutrition & Food Research*, 48(5), 363–369. doi:10.1002/mnfr.200400011

- Navarrete-Rodríguez E. M., Ríos-Villalobos L. A., Alcocer-Arreguín C. R., Del-Rio-Navarro B. E., Del Rio-Chivardi J. M., Saucedo-Ramírez O. J., Sienra-Monge J. J. L. et Frias R. V. (2018).** Cross-over clinical trial for evaluating the safety of camel's milk intake in patients who are allergic to cow's milk protein. *Allergologia et Immunopathologia*, 46(2), 149–154. Doi : 10.1016/j.aller.2017.06.005
- Pinart M., Albang R., Maier D., Duran-Tauleria E., Mena G., Gimeno-Santos E., Solà I., Garcia-Aymerich J., Guerra S., Stein R.T., Benet M., Carlsen K.H., Herr M., Jacquemin B., Momas I., Pin I., Rancièrè F., Smit H.A., Varraso R., Bonfill X., Keil T., Bousquet J. et Antó J. M. (2015).** Systematic review on the definition of allergic diseases in children : the medall study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 168(2), 110–121. Doi : 10.1159/000442414
- Pougheon S. I. A. S. (2001).** Contribution à l'étude des variations de la composition du lait et ses conséquences en technologie laitière ; Docteur Vétérinaire ; l'Université Paul-Sabatier ; Toulouse ; France.
- Rahmeh R., Alomirah H., Akbar A. et Sidhu J. (2019).** Composition and Properties of camel milk. *Milk Production, Processing and Marketing*. Doi : 10.5772/intechopen.82592
- Rangel A. H. N., Sales D. C., Urbano S. A., Galvao Junior J. G. B., Andrade Neto J. C. et Macedo C. S. (2016).** Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Science and Technology*, 36(2), 179–187. Doi : 10.1590/1678-457x.0019
- Restani P., Beretta B., Fiocchi A., Ballabio C. et Galli C. L. (2002).** Cross-reactivity between mammalian proteins. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 11–15. Doi : 10.1016/s1081-1206(10)62116-3
- Restani P., Gaiaschi A., Plebani A., Beretta B., Cavagni G., Fiocchi A., Poiesi C., T. Velona T., Ugazio A. G. et Galli C. L. (1999).** Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clinical Experimental Allergy*, 29(7), 997–1004. Doi : 10.1046/j.1365-2222.1999.00563.x
- Sakandar H. A., Ahmad S., Perveen R., Aslam H.K.W., Shakeel A., Sadiq F. A. et Imran M. (2018).** Camel milk and its allied health claims : a review. *Progress in Nutrition*, 20(1-S), 15-29. Doi : <https://doi.org/10.23751/pn.v20i1-S.5318>.
- Savage J. et Johns C. B. (2015).** Food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(1), 45–59. Doi : 10.1016/j.iac.2014.09.004
- Sampson H. A. (2016).** Food allergy : Past, present and future. *Allergology International*, 65(4), 363–369. Doi : 10.1016/j.alit.2016.08.006
- Sboui A., Djegham M., Belhadj O. et Khorchani T. (2016).** Le lait de chamelle: qualités nutritives et effet sur les variations de la glycémie. In : Napoléone M. (ed.), Ben Salem H. (ed.), Boutonnet J.P. (ed.), López-Francos A. (ed.), Gabiña D. (ed.). *The value chains of Mediterranean sheep and goat products. Organisation of the industry, marketing strategies, feeding and production systems*. Zaragoza : CIHEAM. p. 487-492
- Schütte L. et Paschke A. (2007).** Reducing allergens in milk and milk products. *Managing Allergens in Food*, 159–177. Doi : 10.1533/9781845692278.2.159
- Sehli S. (2017).** Caractéristiques microbiologiques et physico-chimiques du lait pasteurisé El Mouroudj de la région de Tlemcen ; Alimentation et Nutrition ; Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers Département de Biologie ; Tlemcen ; Algérie.
- Shehadeh K. et Michael W. (2017).** Bioactive properties of minor camel milk ingredients - an overview. *Journal of Camel Practice and Research*, 24(1), 15-26
- Shori A. B. (2015).** Camel milk as a potential therapy for controlling diabetes and its complications: A review of in vivo studies. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(4), 609–618. Doi : 10.1016/j.jfda.2015.02.007

- Si Ahmed Zennia S. (2015).** Isolement et séparation des protéines sériques du lait de chamelle : mise en évidence du phénomène de désamidation de l' α -Lactalbumine ; conséquences sur la stabilité structurale ; Biochimie Appliquée et Biotechnologies ; Université Mouloud Mammeri Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques Département de Biochimie - Microbiologie ; Tizi Ouzou ; Algérie.
- Simon D. (2018).** Recent advances in clinical allergy and immunology. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1–10. Doi : 10.1159/000494931
- Simon H. U., Rothenberg M. E., Bochner B. S., Weller P. F., Wardlaw A. J., Wechsler M. E., Rosenwasser L. J., Roufosse F., Gleich G.J. et Klion A. D. (2010).** Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 45–49. Doi : 10.1016/j.jaci.2010.03.042
- Solinas C., Corpino M., Maccioni R. et Pelosi U. (2010).** Cow's milk protein allergy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(3), 76–79. Doi : 10.3109/14767058.2010.512103
- Taylor S. L. (1986).** Immunologic and allergic properties of cows' milk proteins in humans. *Journal of Food Protection*, 49(3), 239–250. Doi : 10.4315/0362-028x-49.3.239
- Tsabouri S., Douros K. et Priftis K. (2014).** Cow's milk allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 14(1), 16–26. Doi : 10.2174/1871530314666140121144224
- Van den Akker C. C., Schleeper M., Bonn M. et Koenderink G. H. (2014).** Structural basis for the polymorphism of β -lactoglobulin amyloid-like fibrils. *Bio-Nanoimaging*, 333–343. Doi : 10.1016/b978-0-12-394431-3.00031-6
- Vilain A. C. (2010).** Qu'est-ce que le lait ?. *Revue Française d'Allergologie*, 50(3), 124–127. Doi : 10.1016/j.reval.2010.01.032
- Villa C., Costa J., Oliveira M. B. P. P. et Mafra I. (2017).** Bovine milk allergens : a comprehensive review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(1), 137–164. Doi : 10.1111/1541
- Visioli F. et Strata A. (2014).** Milk, dairy products, and their functional effects in humans : a narrative review of recent evidence. *Advances in Nutrition*, 5(2), 131–143. Doi : 10.3945/an.113.005025
- Wal J. M. (1998).** Cow's milk allergens. *Allergy*, 53(11), 1013–1022. Doi : 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03811.x
- Wal J. M. (2002).** Cow's milk proteins/allergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 3–10. Doi : 10.1016/s1081-1206(10)62115-1
- Wal J. M. (2011).** Allergénicité des protéines laitières. *Innovations agronomiques*, 13 : 25-43.
- Wang A., Duncan S. E., Knowlton, K. F., Ray W. K. et Dietrich A. M. (2016).** Milk protein composition and stability changes affected by iron in water sources. *Journal of Dairy Science*, 99(6), 4206–4219. Doi : 10.3168/jds.2015-10481
- Wang J. et Sampson H. A. (2009).** Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 1(1), 19. Doi : 10.4168/aaair.2009.1.1.19
- Yang M., Tan M., Wu J., Chen Z., Long X., Zeng Y., Cai H., Zhang Y., Geng L., Xiao Y., Ke H., Liu Y., Rong L., Fu S., Wang H., Wang Y., Li X., Chen P., Li K., Xie J., Chen H., Li H., Wang H., Li D. Y. et Gong S. (2018).** Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in chinese infants: a population-based survey. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 0(0), 1-6, 1472. Doi : 10.1002/jpen.1472.
- (http://memobio.fr/html/enseig/ens_im_al.html) anonyme