

L'allergie aux hydrolysats de protéines

D. de BOISSIEU, F. AMMAR, C. DUPONT

RÉSUMÉ

Un hydrolysate de protéines est considéré comme adapté au traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache lorsqu'il est toléré par 90 % des enfants allergiques. Cette proposition implique que 10 % des enfants allergiques aux protéines du lait de vache ne tolèrent pas les préparations à base d'hydrolysats de protéines, et présuppose les cas d'intolérance ou d'allergie désormais largement rapportés. Le diagnostic doit être évoqué devant l'existence ou la persistance chez un nourrisson nourri avec un hydrolysate de protéines de signes cliniques non spécifiques, souvent rattachés à des pathologies plus fréquentes, telles que le reflux gastro-œsophagien ou les coliques. La substitution d'un hydrolysate par un autre, en cas d'allergie sévère, ne fait que retarder le diagnostic, en raison de fréquentes allergies croisées. La seule alternative est donc l'utilisation d'une formule à base d'acides aminés. La disponibilité de cette formule doit permettre une épreuve d'éviction-provocation de l'hydrolysate de protéines qui fera le diagnostic. La précocité du diagnostic est probablement importante pour pouvoir mettre en œuvre des mesures de prévention des autres allergies alimentaires. Une formule élémentaire à base d'acides aminés peut permettre d'attendre la période d'acquisition de la tolérance.

MOTS-CLÉS: Allergie alimentaire. – Intolérance aux protéines du lait de vache. – Intolérance aux hydrolysats de protéines.

SUMMARY

Allergy to protein hydrolysates. A protein hydrolysate is considered to be adapted to the treatment of cow's milk protein allergy when it is tolerated by 90% of allergic children. This proposal implies that 10% of children allergic to cow's milk proteins do not tolerate preparations containing protein hydrolysates, explaining the large number of cases of intolerance or allergy now reported. The diagnosis must be considered in the presence or persistence of nonspecific clinical signs in an infant fed with protein hydrolysates, often attributed to more frequent diseases, such as gastroesophageal reflux or colic. Replacement of one hydrolysate by another, in the case of severe allergy, only delays the diagnosis, because of the high incidence of cross-allergies. The only alternative is therefore to use an amino acid formula. The availability of this formula should allow an eviction-provocation test of the protein hydrolysate to confirm the diagnosis. A rapid diagnosis is probably important in order to introduce measures of prevention of other food allergies. A basic amino acid formula can be used until tolerance has been acquired.

KEY-WORDS: Food allergy. – Cow's milk protein allergy. – Protein hydrolysate allergy.

Un hydrolysate de protéines est considéré comme adapté au traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache lorsqu'il est toléré par 90 % des enfants allergiques [7, 10, 26]. Cette proposition implique que 10 % des enfants aller-

giques aux protéines du lait de vache ne tolèrent pas les préparations à base d'hydrolysate de protéines, et présuppose les cas d'intolérance ou d'allergie désormais largement rapportés [2, 6, 9, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31].

Service de Néonatalogie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 PARIS cedex 14 (France).

Tirés à part: Dr D. de Boissieu, adresse ci-dessus.

De BOISSIEU D, AMMAR F, DUPONT C. – L'allergie aux hydrolysats de protéines. *Rev. fr. Allergol.*, 2000, 40 (1), 98-104.

Dans la littérature, deux fois plus de cas d'allergie ont été décrits avec les hydrolysats de caséine qu'avec ceux de protéines du lactosérum [2, 6, 9, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31] et ces derniers possèdent théoriquement un pouvoir allergique supérieur car ils contiennent plus de peptides résiduels de haut poids moléculaire (supérieur à 3 500 Da) [3, 34]. Le rapport allergie aux hydrolysats de protéines de lactosérum/allergie aux hydrolysats de caséine est de 4/3 dans notre série publiée en 1999. Tous les hydrolysats sont dérivés des protéines du lait de vache [29, 32], à l'exception d'un seul, à base de soja, dont les protéines semblent également présenter des communautés antigéniques avec les protéines lactées [4, 5].

L'une des propositions alternatives en présence d'une allergie aux hydrolysats de protéines est le changement de type d'hydrolysat [9, 19, 23], en pratique rarement efficace. La seule alternative est donc l'utilisation d'une formule à base d'acides aminés, Neocate®.

LES SIGNES CLINIQUES DE L'ALLERGIE AUX HYDROLYSATS DE PROTÉINES

Dans notre série de 30 enfants souffrant d'allergie aux hydrolysats, des antécédents familiaux d'allergie alimentaire ou d'atopie chez les parents et/ou dans la fratrie étaient trouvés dans 15 cas (50 %).

L'âge au moment des premiers symptômes évoquant une allergie aux protéines du lait de vache chez les enfants nourris avec un lait pour nourrisson était de 2 jours à 4 mois (médiane à 1,5 mois). L'âge au moment des premiers symptômes chez les enfants nourris d'emblée avec un hydrolysat de protéines était également de 2 jours de vie à 4 mois (médiane à 0,75 mois). Seize enfants (53 %) avaient reçu un allaitement maternel, exclusif dans neuf cas, complété par un lait premier âge dans trois cas ou par un hydrolysat de protéines dans quatre cas pendant une durée de 7 jours à 6 mois. Chez ces enfants, les symptômes étaient apparus plus tard que chez ceux nourris d'emblée par des laits artificiels y compris les hydrolysats de protéines ($1,8 \pm 1,2$ mois versus $0,9 \pm 1,1$ mois, $p = 0,04$). Quel que soit le mode initial d'alimentation, la durée moyenne de prise de l'hydrolysat de protéines avant l'arrivée dans le service était de 15 jours à 12 mois (médiane à 1,8 mois).

Les symptômes (tableau I) présentés par les enfants étaient fréquemment digestifs (83 %)

avec une nette prédominance des rejets (60 %), de la diarrhée (60 %) et des coliques (33 %). Ces signes digestifs s'associaient à un retard de croissance pondéral (poids par rapport à l'âge compris entre - 1,5 ET et - 2 ET) dans 30 % des cas. Les autres symptômes étaient des troubles du comportement à type d'irritabilité, de pleurs ou de troubles du sommeil. Les malaises rapportés chez cinq enfants, dont quatre âgés de moins de 2 mois, étaient à type d'hypotonie, d'accès de cyanose et/ou de pâleur, survenant toujours après les repas.

À l'admission, 17 enfants recevaient un traitement anti-reflux depuis 15 jours à 12 mois (médiane à 2 mois) pour un reflux gastro-œsophagien clinique. Parmi eux, huit recevaient des antiacides (ranitidine ou oméprazole) en raison d'une œsophagite constatée à la fibroscopie. Malgré le traitement, les rejets persistaient chez 13 enfants (76 %).

LES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES DE L'ALLERGIE AUX HYDROLYSATS

Les tests cutanés aux hydrolysats de protéines peuvent être évocateurs d'allergie aux hydrolysats s'ils sont positifs, mais leur négativité n'exclut pas ce diagnostic. Leur sensibilité est assez faible puisque chez des enfants allergiques aux hydrolysats, les tests cutanés étaient positifs dans 44 % des cas dans notre série de 1997 [8]. Dans notre série de 1999 [1], les tests cutanés étaient positifs dans 53 % des cas chez les enfants de moins de 6 mois et dans 44 % entre 6 et 18 mois.

Le taux d'IgE totales peut également être un examen orientant vers le diagnostic de l'allergie, mais leur normalité n'élimine en rien un tel diagnostic. Les IgE spécifiques aux PLV peuvent être positives, 17 % des cas dans notre série [1], et plus généralement lorsque les manifestations cliniques sont de type eczéma ou manifestations anaphylactiques. Lorsque les manifestations cliniques sont de type digestif, les IgE totales sont le plus souvent normales et les IgE spécifiques négatives.

Le test de perméabilité intestinale à jeun a été réalisé dans notre série de 1999 [1], avant et après mise au régime par Neocate® (SHS International LTD). Il était pathologique dans près de 80 % des cas avant le régime et une baisse significative de sa valeur était observée après 1 mois de régime par Neocate® ($6,58 \pm 2,92$ % versus $3,47 \pm 1,58$ %, $p = 0,0004$). La persistance d'une élévation individuelle du rapport était notée dans cinq cas

Tableau I. – Profil clinique et biologique des patients.

Patients	âge HP	Age*	TAR	Symptômes avec hydrolysats de protéines										TC	IgE T	IgE S	TPI LM (%)	AAa
				Refus alimentaire	Régels vomissements	Diarrhée	Rectorragies	Coliques	Eczéma	Irritabilité pleurs	Troubles du sommeil	Métiase	Bronchites	RC				
1	1	3	+	+	+	+								+	N	-	NF	-
2	0,25	1,5	+	+	+	+								+	N	-	9,00	-
3	Naiss.	2,5		+	+	+									N	-	12,70	+
4	Naiss.	7	+	+	+	+								+	N	-	4,39	+
5	Naiss.	1,5	+	+	+	+									N	-	13,73	+
6	2,5	3	+		+	+								+	N	-	6,85	-
7	0,25	2		+	+	+		+						+	N	-	NF	+
8	2	3			+	+		+							N	-	2,50	++
9	Naiss.	0,5					+	+		+					N	-	NF	-
10	Naiss.	2,5			+	+	+	+		+				+	N	-	3,45	-
11	0,25	2	+		+			+		+				+	N	-	7,02	+
12	1,5	2,5			+			+		+	+				N	+	4,38	+
13	0,25	1,5			+	+		+							N	-	5,39	-
14	4	10,5	+	+	+							+		+	N	+	5,91	++
15	0,25	1	+	+	+							+			N	-	8,51	++
16	Naiss.	1,5	+	+	+	+				+		+			N	-	NF	-
17	Naiss.	2	+	+	+	+		+		+		+			N	-	1,17	++
18	Naiss.	1,5	+	+	+	+		+		+		+			N	-	3,06	++
19	Naiss.	3,5	+	+	+	+		+				+			2N	-	4,62	++
20	1,5	11	+	+	+	+			+					+	N	-	5,78	++
21	1,5	3,5		+		+			+						7,5N	+	9,88	+
22	2,5	8							+						4,5N	+	3,24	+
23	3,5	5							+						3,5N	+	3,79	+
24	5,5	6,5							+						6,5N	+	3,61	+
25	4	5							+					+	33N	+	7,58	++
26	Naiss.	7,5	+	+						+				+	N	-	6,70	++
27	1	4	+		+						+		+		N	-	7,01	-
28	0,25	2,5			+	+				+			+		N	-	NF	+
29	10	13	+		+	+							+		N	-	3,89	++
30	Naiss.	12	+		+								+	+	N	-	NF	++

Âge*: âge à l'admission (mois); Âge HP: Introduction des hydrolysats de protéines (mois); Naiss.: naissance (inférieure à 4 jours); TAR: traitement antireflux, RC: retard de croissance, TC: tests cutanés aux hydrolysats de protéines; IgE T: IgE totales; IgE S: IgE spécifiques lait de vache; TPI: test de perméabilité intestinale (à jeun), L/M: lactol/mannitol; AAa: allergies alimentaires associées (+: multiples); N: normal pour l'âge; NF: non fait.

(21 %), dont quatre fois chez des enfants présentant des allergies alimentaires multiples et n'ayant pas reçu le régime d'éviction correspondant au moment de la mise en route du Neocate®.

DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE AUX HYDROLYSATS

Les examens biologiques n'ont donc de valeur que positifs, mais leur négativité ne peut en aucun cas éliminer le diagnostic. Celui-ci sera porté sur la mise en route d'un régime d'épreuve à base de Neocate®, qui doit permettre la disparition des symptômes, suivi d'une épreuve de provocation positive avec un hydrolysats.

Dans notre série de 1999 [1], après la mise en place du régime d'épreuve par Neocate®, l'amélioration clinique était observée en 3 à 10 jours chez tous les enfants. Les rejets avaient disparu dans dix cas et s'étaient espacés dans cinq cas. Aucune récurrence de malaise n'était notée et un enfant avait eu un accès de pâleur. Les coliques avaient disparu dans sept cas (70 %). Chez les enfants ayant un retard de croissance, la prise pondérale était de l'ordre de $27,5 \pm 10,8$ g/j. Le Neocate® a toujours été bien accepté par les enfants, quel que soit leur âge. Les manifestations cliniques observées lors de l'épreuve de provocation aux hydrolysats de protéines (tableau II) étaient immédiates, se produisant dans les minutes à 2 heures qui suivaient l'ingestion de l'hydrolysats dans 13 cas (43 %); semi-retardées, après le 2^e et avant la 24^e heure, dans 13 cas (43 %); et retardées, au-delà de la 24^e heure, dans quatre cas (14 %). Il s'agissait d'un hydrolysats de caséine dans 12 cas, d'un hydrolysats de protéines solubles dans 16 cas et d'un hydrolysats de soja et de collagène de bœuf dans deux cas.

ÉVOLUTION DE L'ALLERGIE AUX HYDROLYSATS

À court terme, le régime à base de Neocate® est extrêmement favorable puisqu'il permet une disparition des symptômes et une reprise pondérale. Cependant dans de nombreux cas il existe des allergies alimentaires associées qui vont compliquer la faisabilité du régime en fonction des aliments en cause. Dans notre série de 1999 [1], des allergies alimentaires associées étaient présentes dans 22 cas (73 %) avec dans 11 cas (36 %) des allergies multiples, c'est-à-dire concernant plus de dix aliments. Les six trouvés le plus fré-

quemment étaient: le blé, l'œuf, le soja, l'arachide, le poisson et la pomme de terre. Hill [14] rapporte 18 cas d'allergie aux hydrolysats ayant des allergies alimentaires multiples.

Peu d'études font encore état de l'évolution à long terme de l'allergie aux hydrolysats. Hill *et al.* (1999) rapportent l'évolution à 3 ans des 18 enfants allergiques aux hydrolysats ayant une allergie alimentaire multiple et décrits précédemment (Hill, J. Pédiatr., 1995). A 3 ans, seulement 3 des patients (17 %) nécessitent encore une alimentation à base de Neocate®. Dans notre expérience (De Boissieu, J. Pédiatr., in press), la durée de l'allergie aux hydrolysats est différente en fonction de l'association ou non à d'autres allergies alimentaires. Dans une série de 22 patients, nous individualisons deux groupes en fonction de l'association ou non à d'autres allergies. Les patients ayant une allergie aux hydrolysats isolée présentaient des symptômes exclusivement digestifs et avaient une évolution plus courte que ceux ayant des manifestations cutanées et une poly-allergie alimentaire.

DISCUSSION

L'allergie aux protéines du lait de vache est une affection fréquente, atteignant 2 à 5 % des nourrissons dans les pays développés [15, 28]. Le traitement est la suppression des protéines bovines, remplacées chez le nourrisson par des formules à base de protéines « extensivement » hydrolysées, faites d'acides aminés et d'oligopeptides de poids moléculaire inférieur à 1 200 Da, ayant théoriquement perdu leur antigénicité. Les préparations disponibles sont des hydrolysats de protéines du lait de vache, protéines du lactosérum ou caséines, et un hydrolysats de protéines de soja et de collagène de bœuf. Ces hydrolysats de protéines, prescrits depuis un demi-siècle, traitent efficacement la majorité des enfants allergiques aux protéines du lait de vache. Entre 1988 et 1995, ont été rapportés plusieurs cas de réactions sévères aux hydrolysats de protéines, de type choc anaphylactique, rectorragies, wheezing et urticaire [2, 6, 9, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31]. Les manifestations digestives chroniques de l'allergie aux hydrolysats de protéines, telles que refus alimentaire, rejets, diarrhée et retard de croissance, sont de reconnaissance plus récente [8, 14, 33]. La substitution de l'hydrolysats de protéines par une solution à base d'acides aminés (Neocate®) permet la disparition des symptômes et une reprise pondérale.

Tableau II. – Tests de provocation aux hydrolysats de protéines.

Patient	Réaction clinique après provocation										Type d'HP			
	Refus alimentaire	Rejets vomissements	Diarrhées	Rectorragies	Coliques	Eczéma unguiculaire	Éruption oedème	Irritabilité pleurs	Maltase	Bronchites	HI		Hc	Hs
											Alfaré®	Peptjunior®	Nutramigen®	Pregestmil®
5		+	+				+			I	+			
19							+			I	+			
15									+	I	+			
25						+				I	+			
21												+		
22							+			I			+	
27		+					+			I				
26								+		I				
24						+				I				
2		+					+			I				
23						+				I				
16		+					+		+	I				
14			+					+		I				+
8			+							SR	+			
1			+		+					SR	+			
17		+								SR	+			
7			+							SR	+			
9				+						SR	+			
3		+	+							SR		+		
13			+							SR		+		
28		+	+		+					SR		+		
11		+	+					+		SR		+		
10		+	+							SR		+		
4		+	+							SR		+		
18			+					+	+	SR				
29			+							SR				
20	+		+							R		+		+
12	+	+			+			+		R			+	
30	+									R				
6	+		+							R				

I: Immédiate, SR: semi-retardée; R: retardée; HP: hydrolysats de protéines; HI: hydrolysats des protéines du lactosérum; Hc: hydrolysats de caséine; Hs: hydrolysats de soja.

Le Neocate », dont la ration protéique est composée d'acides aminés, est une formule adaptée à la croissance du nourrisson : sa première utilisation chez des enfants allergiques aux protéines du lait de vache, âgés de 11 mois à 12 ans, a été rapportée en 1992 par Sampson *et al.* [27]. Kelso et Sampson ont utilisé cette préparation chez un enfant allergique aux protéines du lait et aux hydrolysats de caséines [20]. La première série d'enfants allergiques aux hydrolysats de protéines et nourris par cette formule, rapportée par Hill *et al.* [14], décrit six enfants également allergiques au soja et pour lesquels l'amélioration la plus remarquable concernait la prise de poids, plus durable qu'avec les hydrolysats de protéines. Les séries de Boissieu *et al.* [8] et de Vanderhoof *et al.* [33] comportent respectivement 13 et 25 enfants. Tous les patients présentés dans les trois études précitées avaient en commun :

1) des manifestations allergiques non spécifiques, à prédominance digestive (rejets, vomissements, diarrhée, rectorragies) pouvant s'associer à des troubles du comportement (pleurs, irritabilité), de l'eczéma et un retard de croissance ;

2) une efficacité de la formule à base d'acides aminés sur les symptômes et le développement pondéral. L'intérêt essentiel de ces trois séries est d'attirer l'attention sur la nature des symptômes d'allergie aux hydrolysats de protéines, différents des réactions explosives des premières descriptions rapportés [2, 6, 9, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31], et réalisant au contraire des réactions d'évolution lente en réponse non seulement au lait de vache, mais également aux formules de soja et aux hydrolysats [8, 14, 33].

La survenue des symptômes est précoce, au cours des premiers mois de vie, et l'allaitement maternel semble pouvoir en retarder l'apparition. Une symptomatologie clinique de reflux gastro-œsophagien persistant malgré le traitement est fréquente. L'association du reflux gastro-œsophagien et de l'allergie aux protéines du lait de vache n'est pas fortuite [12, 16]. Iacono *et al.*, dans une population de 204 enfants ayant un reflux prouvé par pH-métrie œsophagienne, l'ont démontrée chez 41 %. La persistance de régurgitations importantes malgré un traitement antireflux bien conduit doit faire évoquer le diagnostic d'allergie, notamment aux hydrolysats de protéines, si l'enfant est alimenté avec un hydrolysat de protéines, en accord avec les recommandations du groupe de travail de l'ESPGAN (European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition) [35].

Le diagnostic d'allergie aux hydrolysats de protéines exige de décider un régime d'épreuve devant des symptômes non spécifiques tels que reflux gastro-œsophagien, diarrhée ou coliques résistants aux moyens thérapeutiques habituels. La disponibilité actuelle d'une formule à base d'acides aminés adaptée au nourrisson facilite considérablement cette démarche. Les tests cutanés et les IgE ont une valeur d'orientation lorsqu'ils sont positifs et leur négativité n'élimine pas le diagnostic.

Les séries précédentes [14, 17, 18] suggèrent que beaucoup d'enfants allergiques aux protéines du lait de vache peuvent développer une allergie à une large variété d'autres aliments tels que l'œuf, le blé, l'arachide, le soja, au même titre que les hydrolysats de protéines. Cette situation définit le syndrome « d'intolérances multiples » aux protéines alimentaires chez l'enfant, qui pourrait atteindre 5 à 8 % des enfants durant les trois premières années de vie [14]. Un retard au diagnostic, et donc à la mise au régime, pourrait favoriser ces allergies multiples. Il est en effet intéressant de remarquer que dans notre série la plus récente (De Boissieu, J. *Pediatr.*, in press), les enfants présentant une allergie aux hydrolysats isolée avaient tous bénéficié d'un diagnostic précoce alors que l'alimentation n'était pas diversifiée, et qu'ils ont bénéficié de mesures préventives avec notamment une diversification alimentaire après l'âge de 6 mois.

CONCLUSION

L'allergie aux hydrolysats de protéines n'est pas limitée aux manifestations cliniques sévères de l'allergie. Le diagnostic doit être évoqué devant l'existence ou la persistance chez un nourrisson nourri avec un hydrolysat de protéines de signes cliniques non spécifiques, souvent rattachés à des pathologies plus fréquentes, telles que le reflux gastro-œsophagien ou les coliques. La disponibilité d'une formule à base d'acides aminés doit permettre une épreuve d'éviction-provocation de l'hydrolysat de protéines qui fera le diagnostic. La substitution d'un hydrolysat par un autre, en cas d'allergie sévère, ne fait que retarder le diagnostic, en raison de fréquentes allergies croisées. La précocité du diagnostic est probablement importante pour pouvoir mettre en œuvre des mesures de prévention des autres allergies alimentaires. Une formule élémentaire à base d'acides aminés peut permettre d'attendre la période d'acquisition de la tolérance.

RÉFÉRENCES

1. Ammar F., de Boissieu D., Dupont C. – Allergie aux hydrolysats de protéines. A propos de 30 cas. *Arch Pédiatr.*, 1999, 6, 837-843.
2. Bock S.A. – Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula (letter). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 272.
3. Boza J.J., Jimenez J., Martinez O., Suarez M.D., Gil A. – Nutritional value and antigenicity of cow milk protein hydrolysates in rats and guinea pigs. *J. Nutr.*, 1994, 124, 1978-1986.
4. Burks A.W., Casteel H.B., Fiedorek S.C., Williams L.W., Pumphrey C.L. – Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 40-45.
5. Businco L., Bruno G., Giampietro P.G., Cantani A. – Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J. Pediatr.*, 1992, 121, S21-S28.
6. Businco L., Cantani A., Longhi M.A., Giampietro G.R. – Anaphylactic reactions to cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy.*, 1989, 62, 333-335.
7. Businco L., Dreborg S., Einarsson R., Giampietro P.G., Hest A., Keller K.M. *et al.* – Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1993, 4, 101-111.
8. De Boissieu D., Matarazzo P., Dupont C. – Allergy to extensively hydrolysed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J. Pediatr.*, 1997, 131, 744-747.
9. Ellis M.H., Short J.A., Heiner D.C. – Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J. Pediatr.*, 1991, 118, 74-77.
10. ESPGAN Committee on Nutrition. – Comment on antigen-reduced infant formula. *Acta Paediatr.*, 1993, 82, 314-319.
11. Ford R.P.K., Menzies J.S., Philips A.D., Walk-Smith J.A., Turner M.W. – Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1985, 4, 568-571.
12. Forget P., Arends J.W. – Cow's milk protein allergy and gastro-oesophageal reflux. *Eur. J. Pediatr.*, 1985, 144, 298-300.
13. Heyman M.B., Stoker T.W., Rudolph C.D., Frick O.L. – Hypersensitivity reaction in an infant fed hydrolyzed lactalbumin contained in a semielemental formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, 10, 253-256.
14. Hill D.J., Cameron D.J.S., Francis D.E.M., Gonzalez-Andaya A.M., Hosking C.S. – Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerances. *Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 386-394.
15. Host A. – Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5 (suppl.), 5-36.
16. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., Monalto G., Kazmierska I., Lorello D. *et al.* – Gastro-oesophageal reflux in cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 822-827.
17. Isolauri E. – Treatment of cow's milk allergy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49 (suppl.), S49-S55.
18. Isolauri E., Sutas Y., Makinen-Kiljunen S., Oja S.S., Isosompi R., Turjanmaa K. – Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J. Pediatr.*, 1995, 127, 550-557.
19. Juchet A., Rancé F., Broué A., Bremont F., Dutau G. – Intolérance aux hydrolysats de protéines chez l'enfant. A propos de deux observations. *Rev. Fr. Allergol.*, 1993, 33, 313-314.
20. Kelso J.M., Sampson H.A. – Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 909-910.
21. Lifschitz C.H., Hawkings H.K., Guerra C., Byrd N. – Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1988, 7, 141-144.
22. Parlier G., Girardet J.P., Pauliat S., Leroy D., Fontaine J.L. – Allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache du nourrisson. Intérêt des prick-tests. *Arch. Pédiatr.*, 1995, 2, 188-190.
23. Pettei M.J. – Gastrointestinal milk intolerance of infancy (letter). *Am. J. Dis. Child.*, 1990, 144, 16.
24. Ragno V., Giampietro P.G., Bruno G., Businco L. – Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 760-762.
25. Rosenthal E., Schlesinger Y., Birnbaum Y., Goldstein R., Benderly A., Freier S. – Intolerance to casein hydrolysate formula. Clinical aspects. *Acta Paediatr. Scand.*, 1991, 80, 958-960.
26. Sampson H.A., Bernhisel-Broadbent J., Yang E., Scanlon S.M. – Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J. Pediatr.*, 1991, 118, 520-525.
27. Sampson H.A., James J.M., Bernhisel-Broadbent J. – Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics.*, 1992, 90, 463-465.
28. Sarles J. – L'intolérance aux hydrolysats de protéines. *Pédiatrie*, 1992, 47, 795-797.
29. Saylor J.D., Bahna S.L. – Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J. Pediatr.*, 1991, 118, 71-74.
30. Schwartz R.H., Amonette M.S. – Cow milk protein hydrolysate infants formulas not always « hypoallergenic » (letter). *J. Pediatr.*, 1991, 119, 839-840.
31. Tarin O., Anderson V.M., Lifshitz F. – Fatal anaphylaxis in a very young infant possibly due to a partially hydrolyzed whey formula. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994, 148, 1224-1229.
32. Tounian P., Girardet J.P., Josset P., Pauliat S., Boccon-Gibod L., Fontaine J.L. – Intolérance aux hydrolysats de protéines du lait de vache à manifestations digestives. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1992, 49, 665-666.
33. Vanderhoof J.A., Murray N.D., Kaufman S.S., Mack D.R., Antonson D.L., Corking M.R., Perry D. *et al.* – Intolerance to protein hydrolysate formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J. Pediatr.*, 1997, 131, 741-744.
34. Wahn U., Wahl R., Rugo E. – Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolyzed protein formulas. *J. Pediatr.*, 1992, 121, S80-S84.
35. Working group on Gastro-oesophageal Reflux Disease of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition – A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on GER disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 704-711.

