

Mise au point

Utilisation des formules à charge antigénique réduite*

O. Goulet**, B. Beaufrère, J.L. Bresson, A. Briend, J. Ghisolfi, J. Navarro, G. Putet,
C. Ricour, D. Turck, D. Rieu, M. Vidailhet
Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie**

Résumé

Trois sortes de formules à charge antigénique réduite, substituts du lait, sont actuellement disponibles : celles contenant des protéines partiellement hydrolysées, les hydrolysats de protéines et les mélanges d'acides aminés. Cette mise au point présente les indications de chacune des formules pour la prévention et la prise en charge de l'enfant allergique ou à risque d'allergie, tout en rappelant que le lait maternel reste la meilleure indication. En cas d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, il est recommandé d'utiliser les hydrolysats de protéines. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**régime diététique / hydrolysats de protéines / protéines du lait de vache (intolérance aux) /
atopie**

Summary – Use of infant formulas with reduced antigenic content.

Three types of infant formulas with reduced antigenic content are presently available : formulas with partially hydrolyzed proteins (hypoallergenic formulas), formulas with extensively hydrolyzed proteins, and aminoacids mixtures. Their respective indications for preventing, postponing or treating allergic manifestations are presented, recalling that breast milk remains the best recommendation. Patent cow milk allergy requires extensively hydrolyzed protein formulas. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**food formula / infant, nutrition / milk hypersensitivity / atopic hypersensitivity / primary
prevention**

Le diagnostic d'allergie alimentaire repose essentiellement sur l'élimination d'une protéine et l'épreuve de réintroduction, permettant d'établir une relation de cause à effet entre l'ingestion de l'aliment ou de la protéine et une réaction clinique, qu'il s'agisse de manifestations digestives, cutanées ou respiratoires [1-4]. Ces manifestations disparaissent rapidement après suppression de la protéine de l'alimentation. Selon ce type de critères, l'incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache est estimée actuellement à 2 à 3 % [5, 6].

Le développement d'une allergie aux protéines alimentaires dépend de nombreux facteurs : prédisposition génétique, exposition précoce à des quantités importantes de protéines allergisantes, altération des mécanismes d'acquisition de la tolérance [1, 2]. Il a été suggéré que l'incidence relativement élevée de réactions vis-à-vis des protéines du lait de vache peut être liée, chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, à une augmentation de la perméabilité intestinale aux macromolécules et/ou à une immaturité du système immunitaire.

* Ce texte a fait l'objet d'une première publication dans les *Archives de pédiatrie* 2000 ; 7 : 302-6.

** *Correspondance et tirés à part* : O. Goulet, fédération de pédiatrie, gastroentérologie et nutrition, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Un certain nombre de formules, substituts du lait, à charge antigénique réduite sont actuellement disponibles. Elles contiennent des protéines hydrolysées ou des acides aminés et sont destinées à traiter ou à prévenir l'allergie aux protéines du lait de vache. L'objectif de cette courte revue est de préciser les caractéristiques de ces différentes formules et leur place respective dans la prise en charge de l'enfant allergique ou à risque d'allergie. L'utilisation de ces formules est également envisagée en dehors de l'allergie.

DESCRIPTION DES FORMULES À CHARGE ANTIGÉNIQUE RÉDUITE

Les protéines natives du lait de vache, caséine, bêta-lactoglobuline et alpha-lactalbumine, représentent une charge antigénique importante. La pasteurisation (chauffage à 75 °C pendant 15 secondes) ne réduit pas l'antigénicité des protéines du lait de vache, alors qu'un traitement par la chaleur plus intensif (120 °C pendant 20 minutes) détruit l'antigénicité de la plupart des protéines solubles, mais ne réduit que modérément celle de la caséine [7, 8]. En réalité l'antigénicité des protéines alimentaires ne peut être effectivement réduite que par l'hydrolyse enzymatique, ou la combinaison de l'hydrolyse enzymatique, du traitement par la chaleur, et/ou de l'ultrafiltration. Les laits de vache dits « UHT » ne peuvent être considérés comme ayant une antigénicité réduite. Actuellement, les préparations contenant des protéines hydrolysées dérivent de la caséine bovine, des protéines solubles du lait de vache, du collagène de porc (celui du bœuf ayant été supprimé en raison du contexte actuel), du soja ou de mélanges de ces différentes protéines.

Trois types de formules

Trois types de produits à antigénicité réduite doivent être distingués selon le degré d'hydrolyse de leurs protéines et/ou leur contenu en acides aminés.

Les formules contenant des protéines partiellement hydrolysées (partially hydrolysed formulas)

Elles correspondent aux produits dits « hypo-allergéniques » commercialisés en France sous cette appellation depuis une dizaine d'années [9]. Il s'agit d'une dénomination commerciale et non réglementaire.

Elles ne sont pas reconnues dans certains pays, notamment aux États-Unis. Elles sont sucrées essentiellement au lactose.

Les hydrolysats de protéines, résultant d'une hydrolyse poussée (extensively hydrolysed formulas)

Ces formules sont apparues en 1946. Largement utilisées depuis de nombreuses années dans le traitement des allergies aux protéines du lait de vache. Elles contiennent des di-, tri- et oligopeptides dont le poids moléculaire est réduit. Trente à 58 % des peptides ont un poids moléculaire inférieur à 500 daltons et 0 à 5 % ont un poids moléculaire supérieur à 3 000 daltons. En raison de l'intensité des procédés de l'hydrolyse, certaines de ces préparations ont un goût assez amer. La plupart de ces formules ne contiennent pas de lactose et, pour beaucoup, une partie (30 à 50 %) de l'apport lipidique est sous forme de triglycérides à chaîne moyenne (tableau I).

Les mélanges d'acides aminés

En tant que formule complète, prête à l'emploi, ils sont d'introduction récente. Le Neocate® actuellement disponible en France contient du « sirop de glucose » (polymère de glucose), les lipides étant d'origine végétale (carthame, coprah, soja).

Évaluation de la réduction de l'allergénicité

L'allergénicité est la capacité d'une protéine à induire une réaction allergique. Cette réponse varie d'une protéine à l'autre, d'un individu à l'autre et avec l'âge. La réduction de la charge antigénique de ces différentes formules a pour but de diminuer le risque de réaction de type allergique. La réduction de ce risque peut être évaluée chez l'animal ou chez l'homme, in vitro par des méthodes immunologiques (Rast, Elisa), ou in vivo par des tests cutanés (prick-test) et des épreuves d'exclusion-réintroduction avec ou sans étude de la perméabilité intestinale [10]. Les tests in vitro sont indispensables dans le cadre du contrôle de qualité des produits, mais n'éliminent en aucun cas tout risque d'allergie chez un enfant donné.

La réglementation de la Communauté européenne considère qu'une formule à allergénicité réduite doit contenir moins de 1 % de protéines immunoréactives

Tableau 1. Principaux hydrolysats de protéines disponibles en France.

Nom	Milupa	Milupa	Gallia	Mead-Johnson	Nutricia	Nestlé
	Lactoprégomine®	Prégomine®	Galligène Progress®	Nutramigen®	Pepti Junio®	Alfaré®
Composition	/100 g /100 mL	/100 g /100 mL	/100 g /100 mL	/100 g /100 mL	/100 g /100 mL	/100 g /100 mL
Protides (g)	(poudre) 11,5 1,5 133	(poudre) 15 2	(poudre) 15 1,9	(poudre) 13,5 1,9	(poudre) 12,8 1,8	(poudre) 13,6 2,2
PM (Dalton)	50 % 19 % 35 %	2 000 < PM < 10 000 1 000 < PM < 2 000 PM < 1 000	100 % 1 500 dont 42 % AAI	100 % < 1 500 dont 50 % AAI 0,5 % 1 000 < PM < 1 500 32,5 % : 500 < PM < 599 67 % < 500	2 % PM > 6 000 1,5 % 3 500 < PM < 6 000 11,5 % 1 500 < PM < 6 000 35 % 500 < PM < 1 500 30 % < 500 dont 15 % AAI	15 % 2 500 < PM < 6 000 15 % 500 < PM < 2 500 70 % PM < 500
Origine	Collagène pore-isolats de soja	Caséine	Caséine	Caséine	Lactosérum	Lactosérum
Lipides (g)	27,7 3,6 24,2	3,6 24,2	2,7 1,6 0	3,4 25 3,4	28,3 14,1 1,8	24 12 1,6
TCL	27,7 0 0	3,6 0 0	10,8 7,2 (60/40)	12,6 0 (45/55)	14,1 2 (50/50)	12 1,8 (50/50)
TCM	55,3 7,2 57	8,5 2,7 (G) 3,3 (M)	9,6 < 0,1 (L) 56,8	51 5,6 (G) 34,7	51,3 2,8 (G) 0,9 (L) + 7 (M) 40,6 0	51,7 1 (G) 0,8 (L) + 3,3 (M) 45 6 (pom. ter.)
Glucides (g)	G1 G2 G3	11 (maïs pom. ter.)	7,2 (maïs)	10,7 (maïs)	6,5	7
Amidon	Energie	kcalories kjoules	517 2 188	67 280	507 2 150	65 275
Minéraux	Na (mEq) K (mEq) Ca (mg) P (mg) Mg (mg) Fe (mg)	1,1 2,2 64 34 10,4 1,6	1,8 2,3 57 28,5 10,5 1,8	10,2 14 467 313 55 8,9	62 260	65 273
Osmolarité (mosm/L)	8,7 16,7 490 260 80 12	12,2 15 380 190 70 12	2 13,3 61,5 40,5 8,1 0,8	1,4 1,9 63 42 56 9	6,7 13,2 420 210 60 4	13,9 15,3 400 270 70 6
Présentation	bte 400 g	bte 400 g	bte 350 g	bte 400 g	bte 450 g	bte 400 g

AAI : acides aminés libres ; PM : poids moléculaires ; pom. ter. : pomme de terre ; bte : boîte ; TCL : triglycérides à chaîne longue ; TCM : triglycérides à chaîne moyenne ; G1, G2, G3 : mono-, di-, trisaccharides ; G : glucose ; L : lactose ; M : maltose.

par rapport au contenu total en azote. Actuellement, la qualité d'un produit, pour le traitement ou la prévention de l'allergie aux protéines du lait de vache, ne peut être déterminée qu'à partir d'études cliniques reposant sur une méthodologie rigoureuse. Il est admis qu'un produit ne peut être recommandé pour le traitement d'une allergie aux protéines du lait de vache que s'il est toléré par au moins 90 % des enfants ayant une authentique allergie aux protéines du lait de vache [11]. La plupart des produits résultant d'une hydrolyse poussée répondent à ces critères [12-14].

Utilisation pratique

Les formules dites hypoallergéniques contenant des protéines partiellement hydrolysées

Ces formules ont été introduites à la fin des années 1980 pour prévenir les manifestations d'atopie, en particulier chez les enfants à risque en raison d'antécédents d'atopie chez les parents du premier degré (frère, sœur, père ou mère). Plusieurs études ont montré, durant la période d'administration, une réduction significative des manifestations réputées allergiques (eczéma, bronchites « sifflantes », troubles digestifs) chez les enfants recevant une formule hypoallergénique, comparés à ceux recevant une formule à base de protéines entières [15-17]. À distance de cette utilisation, on note encore une diminution de l'incidence de l'eczéma mais pas des autres manifestations allergiques. Une étude de Chandra [18] montre une diminution de l'incidence de l'asthme et de l'eczéma à l'âge de cinq ans, avec un programme d'introduction progressive des aliments : après allaitement maternel ou formule hypoallergénique jusqu'à six mois, introduction des œufs et du poisson après 18 mois et de l'arachide après trois ans. L'effet des formules hypoallergéniques est comparable à celui obtenu avec l'allaitement maternel exclusif, et les hydrolysats de protéines. L'effet des formules hypoallergéniques reste donc très débattu : retardent-elles l'atopie ou réduisent-elles réellement son incidence [19] ?

Le champ d'utilisation des formules hypoallergéniques peut être ainsi schématisé :

- chez des nourrissons à risque de développer une allergie (atopie chez les parents du premier degré)

l'allaitement maternel reste bien entendu la première recommandation [20]. Les formules hypoallergéniques ne sont proposées à ces nourrissons que lorsque l'allaitement maternel n'est pas souhaité ou qu'il est contre-indiqué, ou en complément de l'allaitement maternel. L'effet préventif des formules hypoallergéniques ne s'exerce qu'en cas d'utilisation prolongée (plus de quatre mois) et exclusive, c'est-à-dire sans diversification alimentaire concomitante. Aucun argument ne justifie leur utilisation chez des enfants ne présentant pas d'antécédents familiaux d'atopie, même en complément de l'allaitement maternel ;

- en maternité, lorsque l'allaitement maternel prévu n'est pas immédiatement possible ou qu'il doit être complété ou remplacé pendant une courte période (moins de 48 heures), pour prévenir le risque de sensibilisation. En toute rigueur, un hydrolysats de protéines devrait être proposé en raison de sa moindre charge antigénique. En pratique ce sont les formules hypoallergéniques qui sont utilisées, sans qu'aucune étude ne démontre actuellement l'intérêt de l'une par rapport à l'autre ;

- chez un enfant présentant une allergie aux protéines du lait de vache prouvée, les formules hypoallergéniques ne doivent, en aucun cas, être utilisées, en raison du risque bien démontré de sensibilisation [21, 22] ;

- pour la réalimentation des diarrhées aiguës du nourrisson, l'intérêt des formules hypoallergéniques, dans leur présentation actuelle, n'est pas démontré.

Les hydrolysats de protéines

Ce sont les produits recommandés chez les nourrissons présentant une allergie aux protéines du lait de vache [22]. En effet, l'administration de lait d'autres espèces (chèvre, brebis, jument) doit être évitée en raison de nombreux épitopes communs avec les protéines du lait de vache susceptibles d'entraîner des réactions croisées. De même, les préparations à base de protéines de soja entières ne sont pas recommandées en raison du risque d'allergie associée [23]. Les hydrolysats de protéines doivent être donnés pendant plusieurs mois avec exclusion de toute autre source de protéines du lait de vache. L'introduction des autres protéines les plus allergisantes (œuf, poisson, arachide) doit être retardée après l'âge d'un an. La sensibilité aux protéines alimentaires, et en particu-

lier aux protéines du lait de vache, diminue et disparaît après plusieurs mois ou années d'éviction des protéines allergisantes. Les formes non réagéniques de l'allergie aux protéines du lait de vache (diarrhée chronique plus vomissements) guérissent en général vers l'âge d'un an, voire plus tôt, à l'inverse des formes réagéniques dont 20 % persistent encore à l'âge de six ans [24]. Cela justifie des épreuves de réintroduction évitant ainsi une éviction inutilement prolongée.

En raison de leur composition (absence de lactose, richesse en triglycérides à chaîne moyenne), les hydrolysats de protéines sont assez largement utilisés dans des situations distinctes de l'allergie où dominant la malabsorption qu'il s'agisse d'atrophie villositaire (diarrhée grave prolongée), de réduction de la surface absorbante (grêle court), d'insuffisance pancréatique (mucoviscidose), de cholestase chronique. Ces situations justifient l'utilisation de préparations contenant des oligosaccharides et des triglycérides à chaîne moyenne.

Les hydrolysats de protéines n'ont donc pas leur place en l'absence d'allergie aux protéines du lait de vache et/ou de syndrome de malabsorption, d'autant que des travaux ont suggéré une meilleure efficacité nutritionnelle lorsque les protéines alimentaires sont entières [25, 26]. Cependant, la croissance des nourrissons recevant un hydrolysats de protéines pendant de longues périodes est tout à fait satisfaisante.

Pour la réalimentation au cours des diarrhées aiguës du jeune nourrisson, il n'y a pas de données scientifiquement valables justifiant l'utilisation d'hydrolysats de protéines. Leur utilisation chez l'enfant de moins de trois mois n'est donc pas une recommandation au sens classique du terme, mais une prudence systématique destinée à réduire le plus possible le nombre et la gravité des syndromes dits « post-entériques ».

Les mélanges d'acides aminés

Il est logique de les utiliser dans les rares situations d'allergie (ou d'intolérance) documentée, aux hydrolysats de protéines chez des enfants présentant une allergie aux protéines du lait de vache [11, 13]. En raison de leur composition et de leur coût, il est totalement injustifié de les utiliser de première intention chez des nourrissons présentant une allergie aux protéines du lait de vache.

Ces formules sont maintenant proposées dans des situations de malabsorption grave comme le syndrome de grêle court [27, 28]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et établir des recommandations.

CONCLUSION

L'allaitement maternel exclusif reste la meilleure recommandation pour prévenir l'apparition de manifestations allergiques chez un nourrisson allergique. Il est associé à une diversification alimentaire débutée vers l'âge de quatre-six mois [29]. En l'absence d'allaitement maternel, on peut proposer l'utilisation dans les mêmes conditions des formules « hypoallergéniques ». La prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache avérée repose sur l'utilisation des hydrolysats de protéines associée à l'exclusion totale des protéines du lait de vache.

RÉFÉRENCES

- 1 ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993 ; 82 : 314-9.
- 2 Strobel S. Neonatal oral tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1996 ; 778 : 88-102.
- 3 Commission of the European Communities. Commission Directive 94/6 EC of 16 February 1996 amending Directive 91/321/EEC on infant formulae and follow-on formulae. *Official J Eur Comm* 1996 ; 39 : 12-6.
- 4 Bruijnzeel KC, Ortolani C, Aas K, Bindslev JC, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy* 1995 ; 50 : 623-35.
- 5 Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994 ; 5 : 1-36.
- 6 Saarinen K, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL. Early feeding of cow's milk formula – a risk for cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 : 461A.
- 7 Moneret-Vautrin D. Modifications of allergenicity linked to food technologies. *Allerg Immunol* 1998 ; 30 : 9-13.
- 8 Lee YH. Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatr* 1992 ; 121 : S47-50.
- 9 Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Préparations diététiques, hydrolysées pour l'alimentation du nourrisson et prévention de l'allergie. *Arch Fr Pédiatr* 1988 ; 45 : 435-7.
- 10 Hill DJ, Hosking CS. Clinical management : Food allergy in pediatric clinical practice. *Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992 ; 3 : 3-8.
- 11 Kleinman RE. Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas. *J Pediatr* 1992 ; 121 : S116-21.
- 12 de Boissieu D, Matarrazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk protein in infants : identification and treatment with an amino-acid-based formula. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 744-7.

- 13 Halcken S, Host A. How hypoallergenic are hypoallergenic cow's milk based formulas ? *Allergy* 1997 ; 52 : 1183.
- 14 Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufmann SS. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas : an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 741-4.
- 15 Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 760-2.
- 16 Vandenplas Y, Hausens B, Vanden Borre C. The long term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 488-94.
- 17 Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high risk atopic infants : three years follow-up. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 Suppl. 414 : 1-22.
- 18 Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 : 442-6.
- 19 Kerner JA. Use of infant formulas in preventing or postponing atopic manifestations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 : 442-6.
- 20 Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease : prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995 ; 346 : 1065-9.
- 21 Sarles J. Les aliments lactés hypoallergéniques : à qui sont-ils destinés ? *Arch Fr Pediatr* 1988 ; 45 : 373-4.
- 22 Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 80-4.
- 23 American Academy of Pediatrics (AAP) Soy protein based-formulas : recommendations for infant feeding. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 148-53.
- 24 Bishop JM, Hill DJ, Hosking J. Natural history of cow milk allergy : clinical outcome. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 862-7.
- 25 Rigo J, Senterre J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr* 1994 ; 405 Suppl. : 98-104.
- 26 Isolauri E, Sutas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 550-7.
- 27 Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirements in children with short bowel syndrome : impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; 26 : 123-8.
- 28 Veereman-Wauters G, Van Elsacker E, Hoffman I, Swert L. Successful avoidance of total parenteral nutrition by administration of an amino-acid based enteral formula (Neocate®) in infancy [abstract]. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 31 : S170.
- 29 Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema : a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990 ; 86 : 541-6.