

Laits pour :
enfants à risque allergique
&
enfants allergiques aux protéines du
lait de vache (APLV)

A. Bocquet

Groupe « nutrition » de l'AFPA

Comité de nutrition de la SFP

Enfant à risque allergique

au moins 1 parent du 1er degré allergique :
au moins le père et/ou la mère
et/ou 1 frère et/ou 1 sœur allergique

Allergie prouvée : digestive, cutanée ou respiratoire

Risque si :

- allergie monoparentale : 20%,
- allergie biparentale : 43%,
- même allergie biparentale : 72% (*Kjellman 1977*)
- risque allergie PLV : 33% si 1 frère ou sœur allergique PLV

Enfant à risque allergique

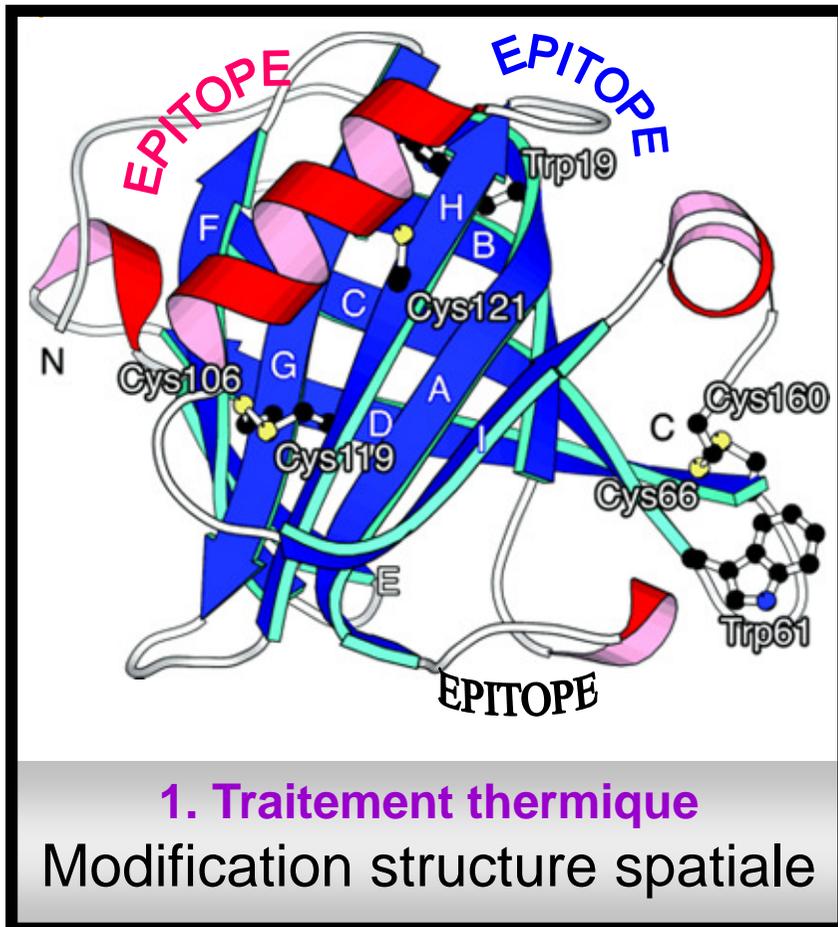
- **Repérage** des enfants à risque avant la naissance
 - Obstétricien
 - 26% de nouveau-nés :
 - Sage-femme
 - 15% sont allaités (60 %)
 - Pédiatre
 - **11% devraient recevoir un lait HA**
- **Alimentation particulière** pendant les 4 à 6 premiers mois
 - Allaitement maternel
 - Lait HA en l'absence ou en complément de l'allaitement
 - Pas de diversification précoce < 4m, ni tardive > 6m
- **BUT = Limiter le risque d'allergie** digestive et **extra** digestive

Allaitement maternel

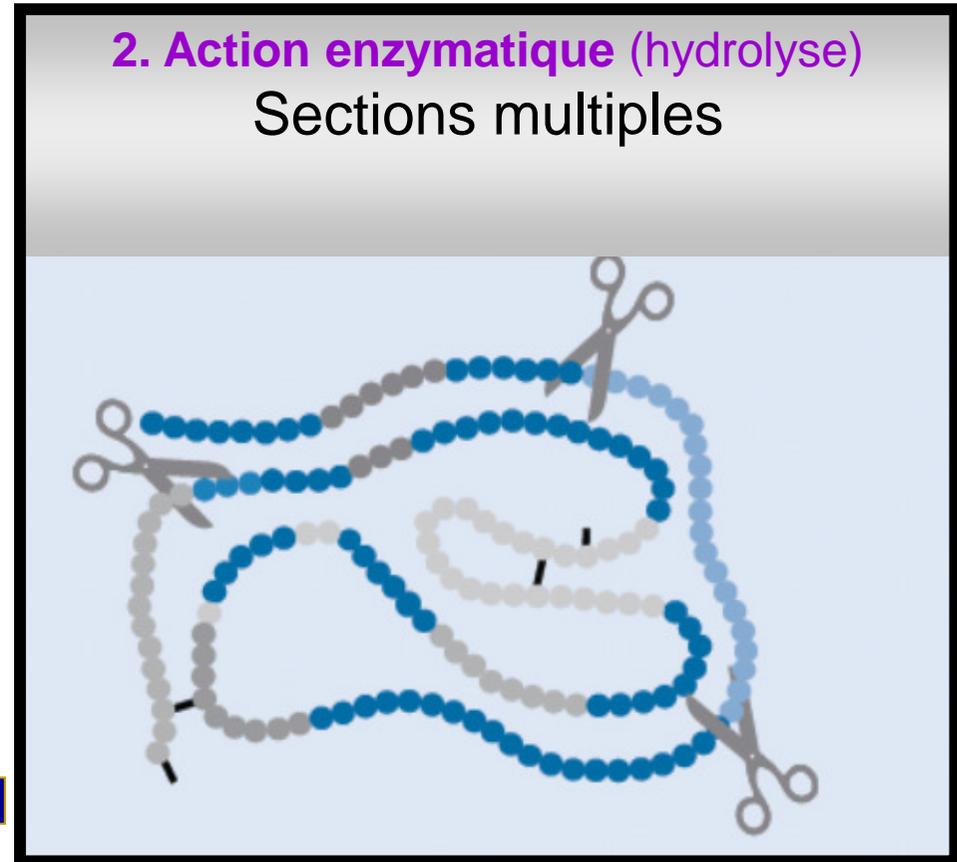
- Pas d'effet protecteur absolu chez les enfants à risque allergique
- Effet bénéfique si : allaitement exclusif > 4 à 6 mois
- Sensibilisation par des protéines alimentaires passant dans le lait maternel

**Aucune préparation à charge antigénique réduite
ne fait mieux**

Protéines du lait de vache



2. **Action enzymatique (hydrolyse)**
Sections multiples



3. **Ultrafiltration**



PLV (caséine ou protéines solubles)

HA

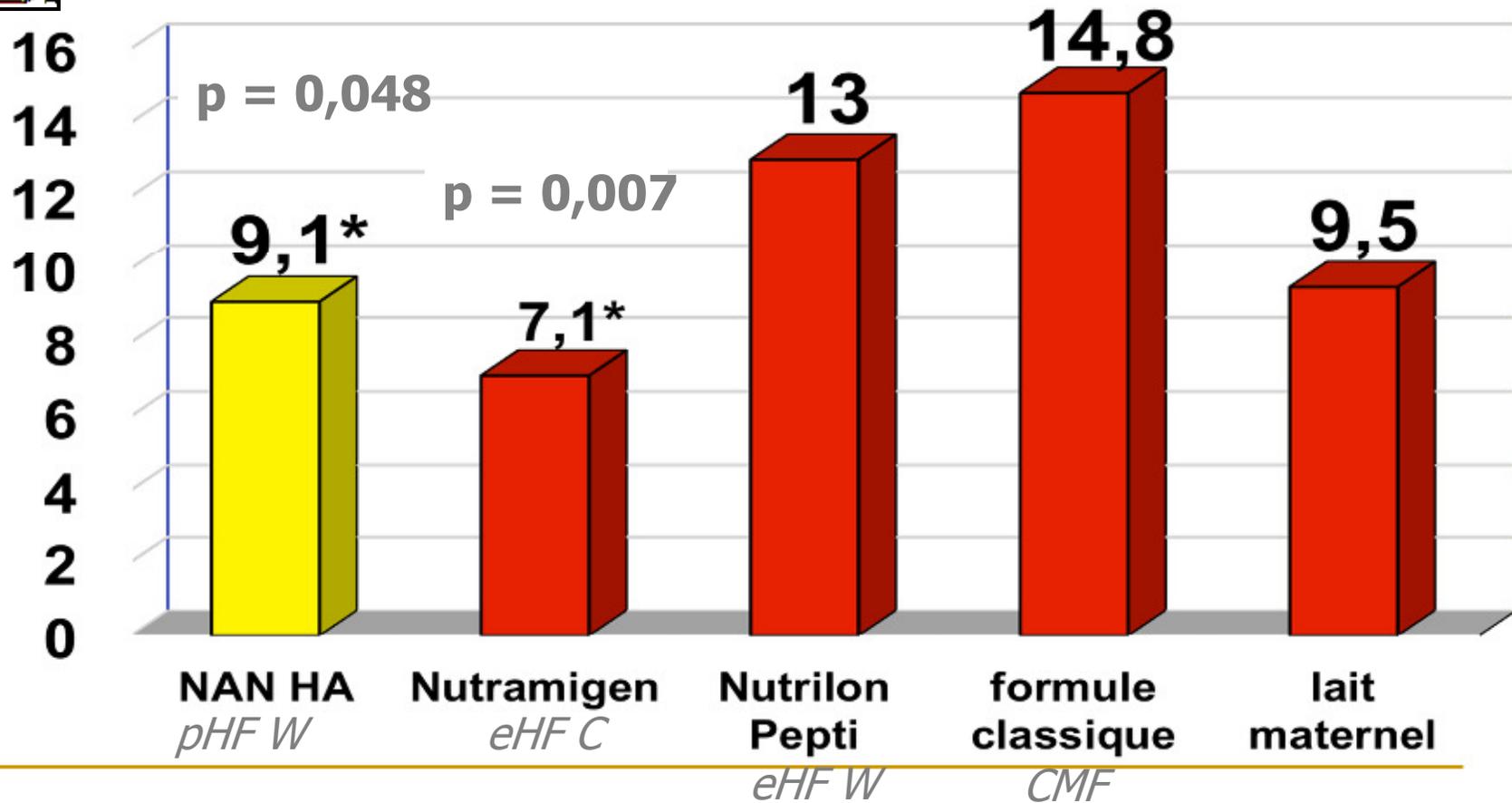
Hydrolysat

Effet de préparations hydrolysées à base de lait de vache sur la prévention de l'allergie au cours de la 1ère année de vie : étude GINI



Dermatite atopique = principale manifestation allergique

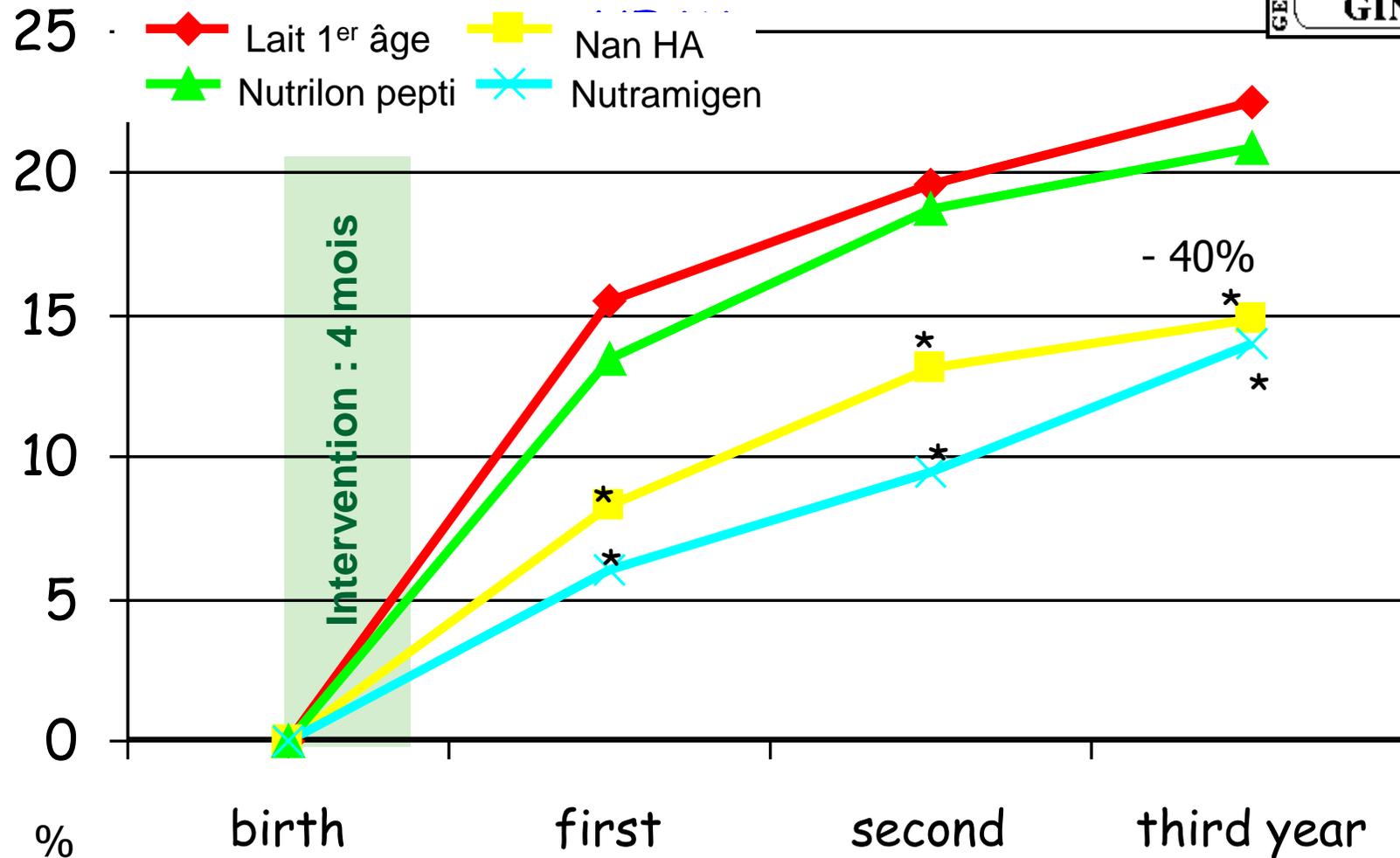
2.252 nourrissons nés à terme, avec un parent ou un frère/sœur avec des antécédents d'allergie → **945 nourrissons**



A. Von Berg. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40

Incidence des dermatites atopiques : étude GINI

A. Von Berg. Clin Exp Allergy. 2010 Apr;40(4):627-36.



*p < 0.05 : HA-protéines solubles et Hydrolysat extensif-caséine vs Lait 1er âge

Etude GINI : adolescents



1. L'incidence cumulée de l'**asthme** au cours du temps augmente progressivement, de manière similaire entre les différents groupes, jusqu'à l'âge de 10 ans.
Entre 11 et 15 ans, cette hausse se ralentit pour les enfants nourris avec un Hydrolysate ext. de caséine : prévalence réduite de 51% par rapport aux enfants nourris avec un lait 1^{er} âge classique.
2. L'incidence cumulée de la **rhinite allergique** est réduite de manière significative chez les enfants nourris avec Hydrolysate ext. de caséine (23% par rapport à du lait 1^{er} âge dans l'analyse en intention de traiter).
La prévalence entre 11 et 15 ans est réduite de :
 - 41% dans le groupe Hydrolysate ext. de caséine
 - 33% chez les enfants ayant reçu un HA de protéines solubles

V Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. Allergy. 2015 Oct 14.

Etude GINI : adolescents

3. dermatite atopique,

- analyse en intention de traiter :
 - incidence cumulée réduite de 40% avec Hydrolysat ext. de caséine
 - incidence cumulée réduite de 25% avec HA protéines solubles
 - prévalence diminuée de 58% avec Hydrolysat ext. de caséine
 - prévalence diminuée 42% dans le groupe HA protéines solubles
- par rapport au groupe lait 1^{er} âge standard**
- effet plus marqué dans l'analyse per protocole.
 - aucun bénéfice observé pour les enfants nourris avec l'Hydrolysat extensif de protéines solubles

Les laits contenant soit de la caséine fortement hydrolysée soit des protéines solubles partiellement hydrolysées semblent avoir un bénéfice sur le risque d'eczéma qui se maintient à l'adolescence.

V Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. Allergy. 2015 Oct 14.

Laits HA (hypo-allergéniques)

Nom	hydrolysat de caseine	hydrolysat de proteines solubles
BLEDILAIT HA	n	o
BLEDILAIT HA nourrette	n	o
GALLIA HA 1	n	o
GALLIA HA nourrette	n	o
GUIGOZ Expert HA 1	n	o
MILUMEL HA	o	o
MILUMEL HA nourrette	n	o
MODILAC Expert HA	n	o
NIDAL Excel HA 1	n	o
NOVALAC HA 1	n	o
PICOT HA 1	o	o
NOVALAC AR digest	n	o
GUIGOZ AR	n	o
NIDAL AR	n	o

Site AFPA : www.laits.fr

*Les hydrolysats partiels (HA) sont recommandés pour la **prévention** chez l'enfant à risque allergique*

Ils ne conviennent pas pour l'alimentation des enfants allergiques aux PLV

APLV

Régime d'éviction des PLV :

1. Hydrolysats extensifs de **PLV**
2. Hydrolysats extensifs de **protéines de riz**
3. Préparations à base de **soja**
4. Préparations à base d'**acides aminés**

1. et 2. Hydrolysats extensifs (ADDFMS)

Allégation de santé :

- “Réduction du risque d’allergie aux protéines de lait”
- Données objectives, vérifiées scientifiquement
- Quantités de protéines immunoréactives < 1 % des substances azotées.
- Essais cliniques démontrant la tolérance de la préparation par plus de 90% des nourrissons souffrant d’hypersensibilité aux PLV
- 2 types d’hydrolysats extensifs :
 - **PLV** (caséine ou protéines solubles)
 - **Protéines de riz** : alternative végétale pour la prise en charge des enfants souffrant d’APLV (*ne pas confondre avec les “jus” de riz vendus en rayon diététique ou sur internet*)

3. Préparations à base d'acides aminés

- Neocate®, Neocate Advance® après 1 an, Nutramigen AA®
- Ces préparations sont dénuées de protéines et de peptides. *Les seules traces éventuellement présentes proviennent de contaminants issus des amidons et des fractions lipidiques (notamment de soja pour Nutramigen AA®).*
- Une revue systématique de **20 études** concernant l'utilisation du Neocate® chez les patients souffrant d'APLV en a montré l'efficacité, la bonne tolérance et l'innocuité.

Hill D J, Murch S H, Rafferty K et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy 2007; 37: 808-22.

- Absorption des micro-nutriments liés aux protéines (zinc, sélénium, etc. ?)

3. Préparations à base d'acides aminés

- Lorsque la persistance des symptômes sous hydrolysats extensifs de PLV évoque une allergie à ces produits : guérison obtenue par une préparations à base d'acides aminés, avec notamment une reprise staturo-pondérale.

De Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino-acid based formula. J Pediatr 2002;141:271-3.

Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 78-82.

- En France, Neocate® a obtenu en 2008 de la HAS un avis d'Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau II dans la prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des poly-allergies alimentaires.
- Nutramigen AA® répond à la directive européenne de 2006 concernant la prise en charge des enfants souffrant d'APLV.

Burks W, Jones SM, Berseth CL, et al. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. J Pediatr 2008; 153: 266-71.

4. Préparations (laits) à base de soja

- Il ne s'agit pas d'hydrolysats de protéines de soja
- En cas d'APLV, les laits de soja ont été utilisés comme alternative aux hydrolysats de PLV en cas de problèmes d'acceptabilité (pb de goût)
- Leur utilisation est actuellement controversée car ils contiennent des quantités non négligeables de phyto-œstrogènes sous forme d'isoflavones (risque de perturbation endocrinienne)
- Les comités de nutrition pédiatrique français et européen ne retiennent comme indication des laits de soja que :
 - ❑ la volonté familiale d'une alimentation végétale
 - ❑ l'APLV au delà de l'âge de 6 mois après qu'ait été testée leur tolérance en raison des allergies croisées avec les PLV

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa).

Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation -recommandations. Mars 2005. <http://www.afssa.fr>

APLV : Lignes directrices proposées par les experts

	DRACMA	NIAID	NICE
De quoi s'agit-il?	Allergie au lait de vache	Toutes les allergies alimentaires (IgE et non IgE médiées) de tous les âges	Toutes les allergies alimentaires chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 19 ans
Groupe d'experts	Mondial	Principalement des U.S.A.	Uniquement le Royaume-Uni
C'est pour qui?	Médecins et professionnels de santé partout dans le monde	Spécialistes cliniques, médecins de famille et autres professionnels de santé (infirmières spécialistes et diététiciens)	Soins de santé primaires (Royaume-Uni) Paramètres de la Communauté
Quel est le conseil donné?	Diagnostic et gestion (formules) 7 Questions	Diagnostic, gestion et prévention 43 recommandations	Diagramme de flux diagnostic 18 recommandations



APLV alimentation chez les non-allaités

TABLE 17-1. Reference Guide to the Recommendations

Clinical presentation	1st choice	2nd choice	3rd choice
Anaphylaxis	AAF ⁺	eHF ^{#§} ←	SF
Acute urticaria or angioedema	eHF ^{§□} ←	AAF [^] /SF [°]	
Atopic dermatitis	eHF ^{§□} ←	AAF [^] /SF [°]	
Immediate gastrointestinal allergy	eHF ^{§□} ←	AAF [^] /SF [°]	
Allergic eosinophilic oesophagitis	AAF		
Gastroesophageal reflux disease (GERD)	eHF ^{μ□}	AAF	
Cow's milk protein-induced enteropathy	eHF ^{§□} ←	AAF	
Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)	eHF [*]	AAF	
CM protein-induced gastroenteritis and proctocolitis	eHF [□]	AAF	
Severe irritability (colic)	eHF [□]	AAF	
Constipation	eHF [□]	AAF	Donkey milk [*]
Milk-induced chronic pulmonary disease (Heiner's syndrome) **	AAF [^]	eHF	SF

DRACMA

eHF = hydrolysat extensif PLV
 AAF = préparations d'ac. Aminés
 SF = préparation à base de soja

⁺Recommendation 7.1.
[□]Recommendation 7.2.
^{*}If AAF refusal.
[§]Subject to local availability, HRF can be considered instead than eHF (7.4).
[#]Subject to a negative SPT with the specific formula (panel recommendation).
[^]AAF if a relatively high value on avoiding sensitization by SF and/or a low value on resource expenditure are placed.
[°]SF if a relatively low value on avoiding sensitization by SF and/or a high value on resource expenditure are placed.
^μSubject to local availability.
^{**}This suggestion attributes a high value on avoiding exposure to even residual antigenic cow's milk proteins.
^μBased on reports from one case series (chapter 15).
[†]Given that more than 50% of such children are allergic to soy, a careful clinical evaluation is necessary (panel recommendation).

En cas de disponibilité locale un hydrolysat de protéines de riz peut remplacer un hydrolysat de PLV

Fiocchi A, Schunemann H. WAO Special Committee on Food Allergy. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy. The DRACMA guideline. WAO Journal **2010**; S1 (April), 1-105

Symptoms, Diagnosis, and Treatment of cow's milk allergy

- Diagnostic et gestion des APLV : sujet de débat, car il n'y a pas de symptômes spécifiques et de tests diagnostiques fiables.
- Test de provocation = test de diagnostic le plus spécifique et sensible, même si un test de provocation positif ne fait pas preuve de l'implication du système immunitaire. Tests de provocation à éviter en cas d'anaphylaxie.
- Approche de diagnostic recommandée = régime d'élimination avec l'hydrolysat extensif de PLV, suivie par un test de provocation.
- Formule à base d'acides aminés réservée aux cas graves.
- Hydrolysats de riz : efficacité démontrée, meilleure acceptabilité, et moindre coût que les hydrolysats extensifs de PLV.
- Préparations pour nourrissons de soja : 10-15% de réaction au soja.
- Probiotiques : avantage supplémentaire possible dans le traitement de l'APLV.

Vandenplas Y, Marchand J, Meyns L. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy. Curr Pediatr Rev. 2015;11(4):293-7.

Hydrolysats extensifs de PLV

7 hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache (en France)
(hydrolyse poussée → faible poids moléculaire des peptides)

- caséine hydrolysée
Allernova AR®, *Nutriben®*, *Prégestimil®*
- caséine hydrolysée + probiotiques (LGG)
Nutramigen LGG®
- protéines solubles (= protéines du lactosérum) hydrolysées
Peptijunior®
- protéines solubles hydrolysées + lactose
Althera®, *Galliagène®*

Hydrolysats extensifs de PLV

- ❑ Hydrolyse poussée → faible poids moléculaire des peptides
- ❑ L'efficacité n'est pas proportionnelle à la taille des peptides

Nom	hydrolysat_caseine	hydrolysat_proteines	pm_daltons
ALLERNOVA AR	o	n	2560
ALThERA	n	o	6000
GALLIAGENE	n	o	1500
NUTRAMIGEN 1 LGG Lipil	o	n	2000
NUTRAMIGEN 2 LGG Lipil	o	n	2000
NUTRIBEN APLV 1	o	n	2000
NUTRIBEN APLV 2	o	n	2000
PEPTI JUNIOR 1	n	o	6000
PEPTI JUNIOR 2	n	o	
PREGESTIMIL Lipil	o	n	2000
PREGESTIMIL liquide	n	n	2000

Hydrolysats extensifs de PLV

- Faible nombre d'études réalisées et faible puissance des rares études existantes, alors que ces produits sont présentés comme des références...
 - Les études sont relativement anciennes et effectuées avec des formules souvent différentes de celles actuellement commercialisées
 - L'efficacité allergologique de **l'ensemble des hydrolysats extensifs de PLV** n'a été testée que dans **11 études** seulement, presque toutes avec un petit nombre d'enfants, d'âge variable, généralement supérieur à 6 mois, présentant une allergie IgE-médiée
- **Efficacité actuellement reconnue par l'ancienneté d'utilisation**

*Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, et al. Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood : a commentary by the **Comitee on Nutrition of the French Society of Paediatrics**. Br J Nutr. 2012 Feb;107(3):325-38.*

*C.Dupont, J-P Chouraqui, D de Boissieu, et al. **Comité de nutrition SFP**. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. Arch Pediatr 2011;18:79-94*

Hydrolysats extensifs de PLV

Nutramigen® et Pregestimil® (même hydrolysat)

total = 97 enfants

efficacité = 94 à 100%

1. **Høst A, Samuelsson EG.** Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* **1988**;43:113-8.
2. **Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, et al.** Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* **1991**;118:520-5.
3. **Halken S, Høst A, Hansen LG, et al.** Safety of a new, ultrafiltrated whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* **1993**; 4: 53-9.
4. **Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al.** Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* **2002**; 32: 74-9.
5. **Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, et al.** Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. *BMC Pediatr* **2002**; 2: 10.

➔ + 2 études Nutramigen LGG de **R. Berni Canani** 2012 et 2013 (diapos 85 - 88)

Hydrolysats extensifs de PLV

Nutrilon-Pepti® (Galliagène®)

97 enfants

efficacité de 80%

1. **Verwimp JJ, Bindels JG, Barents M, et al.** *Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a primary health care setting.*
Eur J Clin Nutr **1995**; 49 (Suppl 1): S39-48.

75 enfants

efficacité de 98%

2. **Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, et al.** *Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula.*
Pediatr Allergy Immunol **2001**;12:83-6.

Nutrilon-Pepti® commercialisé en France : nouveau Galliagène®

Hydrolysats extensifs de PLV

Pepti-Junior®

75 enfants, dont 29 < 3 mois

efficacité de 79%

- 1.** *Verwimp JJ, Bindels JG, Barents M, et al. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a primary health care setting. Eur J Clin Nutr 1995; 49 (Suppl 1): S39-48.*

Hydrolysats extensifs de PLV

Frisolac® (*Allernova®* et *Nutriben APLV®*)

27 enfants (âgés de plus de 1,5 an)

efficacité de 75%

1. **Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, et al.** *Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study.*

BMC Pediatr **2002**;2:10.

*Frisolac® : commercialisé en France sous deux marques différentes :
Allernova® et Nutriben APLV®*

Hydrolysats extensifs de PLV

Alfaré®

**8 enfants
efficacité de 75%**

- 1. Wahn U, Wahl R, Rugo E.** Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolyzed protein formulas. *J Pediatr* **1992**; 121: S80-4.

Hydrolysats extensifs de PLV

Althera (Nestlé)

eHF (n = 34) / AAF (n = 32) < 12 mois

1. Efficacité comparable pour la croissance et le traitement de l'APLV

Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 348–354.

2. L'addition de lactose à une formule fortement hydrolysée module positivement la composition du microbiote intestinal :

- augmentation des Lactobacillus / Bifidobactéries et réduction des Bacteroides / Clostridia
- augmentation de la concentration d'acides gras à chaîne courte, en particulier pour les acides acétique et butyrique

Ruggiero Francavilla, Maria Calasso, Laura Calace, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Aug;23(5):420-7.

Hydrolysats de protéines de riz

- ❑ Produits innovants pouvant être **proposés en cas d' APLV** :
 - d'emblée ou en 2^e intention (difficultés d'acceptabilité des hydrolysats de PLV pour des raisons organoleptiques).
 - à la place des préparations à base d'acides aminés en cas d' allergie aux hydrolysats de PLV ?

***Modilac Expert Riz 1 et 2®**, **Modilac Expert Riz AR 1 et 2®**,
Novalac Riz®, **Picot Riz®***

- ❑ **Alternative végétale** aux hydrolysats de PLV
 - les préparations à base de soja ne sont plus recommandées, < 6 mois
 - les ADDFMS riz : pas de phyto-œstrogènes et riz garanti sans OGM
 - **Moindre coût** : non remboursé SS **Meilleure acceptabilité**
- ❑ **Études cliniques** (Modilac riz® a été validé par des études cliniques, contrairement à Novalac riz® et Picot riz®)
 - croissance satisfaisante
 - possibilité efficace de prise en charge des enfants allergiques aux PLV

Hydrolysats de protéines de riz

- **Utilisés dans l'APLV** depuis :
 - 2000 en Italie *Plasmon Risolac 1 et 2®* (Heinz - Italie)
 - 2007 en Espagne *Blemil arroz 1et 2®* (Ordesa - Espagne)
 - 2009 en France *Modilac expert riz 1et 2®* (Sodilac - France)

- **Produits d'origine strictement végétale, sans lactose, et sans phyto-oestrogènes** et pouvant donc convenir aussi pour des enfants végétariens

- **Deux questions** principales se posent :
 1. **efficacité** de ces produits dans la prise en charge de l'APLV ?
une formule indiquée dans le traitement de l'APLV devant être tolérée par 90% des enfants allergiques aux PLV
 2. **qualité de la croissance** des enfants ainsi alimentés de façon prolongée ?

Plasmon Risolac 1 et 2® ont été remplacés par une seule formule

Hydrolysats de protéines de riz

Contenu protéique :

- **Il provient exclusivement du riz**, céréale la moins allergisante : réactions indésirables chez moins de 1% des enfants allergiques
- **Hydrolysats** de protéines de riz (hydrolyse enzymatique)
 - Risolac® : *51% des peptides ont un PM < 1000 Daltons, 30% entre 1000 et 2000 Da, 15% entre 2000 et 4000 Da*
 - Blemil arroz® et Modilac riz® : *95% des peptides ont un PM < 3500 Da (26 à 29% < 300 Da, 40 à 44% entre 300 et 1200 Da, 24 à 26% entre 1200 et 3500 Da) avec 5% d'acides aminés libres*
- **Valeur biologique** des protéines de riz naturellement différente de celle des protéines de référence :
 - le riz = céréale riche en acides aminés indispensables
 - mais avec 3 acides aminés indispensables limitants : lysine, thréonine, et tryptophane

Acides aminés essentiels ou semi-essentiels

(mg AA / g de protéines)

	Grain de riz	Lait maternel
Arginine	83	38
Cystéine	18	13
Histidine	24	25
Isoleucine	43	40
Leucine	85	85
Lysine	36 *	67
Méthionine	37	16
Phénylalanine	55	34
Thréonine	37 *	44
Tryptophane	9 *	17
Tyrosine	54	32
Valine	61	45

Hydrolysats de protéines de riz

Indice chimique :

- Pour améliorer l'aminogramme et se rapprocher de celui du lait de femme, ces formules sont enrichies en :
 - **Lysine** dans toutes les formules
 - **Thréonine** dans toutes les formules
sauf *Blemil arroz 2®* et *Modilac riz 2®*
 - **Tryptophane** pour *Blemil arroz 1 et 2®* et *Modilac riz 1 et 2®*
- **Indice chimique initial = 75 %**
augmenté à :
 - 117 % : *Risolac 1®*
 - 106 % : *Risolac 2®*
 - 106 % : *Risolac actuel*
 - 109 % : *Blemil arroz 1®* et *Modilac riz 1®*
 - 105 % : *Blemil arroz 2®* et *Modilac riz 2®*
 - 99 % : *formule Ross 1er âge*

Hydrolysats de protéines de riz

Coefficient d'utilisation digestive (CUD) :

- **La valeur nutritionnelle** d'une protéine dépend de son aminogramme, mais également de son coefficient d'utilisation digestive : CUD
- **Le CUD** (azote ingéré – azote excrété / azote ingéré x 100) des protéines du grain de riz décortiqué est de **74%**
(90% pour le LF, 75% pour le LV, 89% pour certains laits 1^{er} âge)
- En compensation, **la teneur en protéines de ces formules est légèrement plus élevée** que la moyenne actuelle
 - **1,4 g/100 mL pour les préparations pour nourrissons :**
 - 1,5 g/100 mL : *Risolac 1®*
 - 1,7 g/100 mL : *Blemil arroz 1®* et *Modilac riz 1®*
 - 1,9 g/100 mL : *formule Ross 1er âge*
 - **1,7 g/100 mL pour les préparations de suite :**
 - 2,1 g/100 mL : *Risolac 2®* et *Risolac ® actuel*
 - 2,0 g/100 mL : *Blemil arroz 2®* et *Modilac riz 2®*

Comparaison de coûts

	Cout par litre (€)	Cout par mois (€)
Lait de vache	0.9	20
Formule standard (moyenne)	2.5	56
Formule à base de soja	3,4	76
Hydrolysate de PLV	6.6	147
Hydrolysate de protéines de riz	3,6	80
Mélange d'acides aminés	18,0	400



APLV : évolution vers la tolérance

■ Acquisition de tolérance

1. **grossesse** : passage chez le fœtus de fractions protéiques de PLV par voie sanguine trans-placentaire
2. **allaitement** : passage chez le bébé de fractions protéiques de PLV par le lait maternel
3. **diversification** : introduction progressive de PLV entre 4 et 6 mois

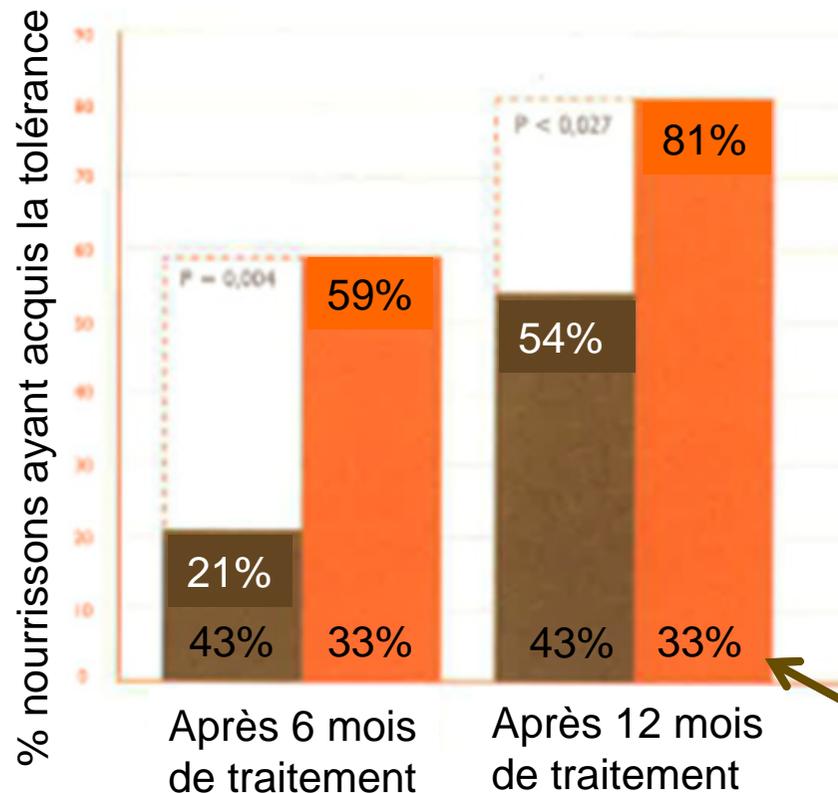
■ Allergie = échec de l'acquisition de tolérance des PLV

■ Allergie : Induction (rééducation) de tolérance

- APLV IgE médiée : guérison lente et parfois incomplète
- APLV non IgE médiée : guérison rapide et complète

APLV : évolution et probiotiques

- APLV prouvée par TPO en double aveugle contrôlé contre placebo
- Financement Mead Johnson



Randomisation :

28 Nutramigen / 27 Nutramigen
+ LGG

Une exposition à de faibles doses de petits peptides de PLV + probiotique LGG conduisent à une tolérance orale plus rapidement

Mais,

- même hydrolysate dans les 2 groupes
- les 2 populations d'APLV ne sont pas homogènes :
43% vs 33% APLV IgE-médiée (**durée d'évolution différente**)

Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al.

Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy : a randomised trial. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:580-2

APLV : évolution et probiotiques

- L'intérêt de certains probiotiques a été suggéré mais il n'y a pas actuellement de preuves que les probiotiques puissent contribuer au traitement d'une APLV déjà établie

Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use - 2008. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (Suppl 2): S104-8.

- Une publication de 2008 s'inscrit contre l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus casei* CRL431 et *Bifidobacterium lactis* Bb-12) dans le processus d'acquisition de la tolérance.

Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's

milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial.

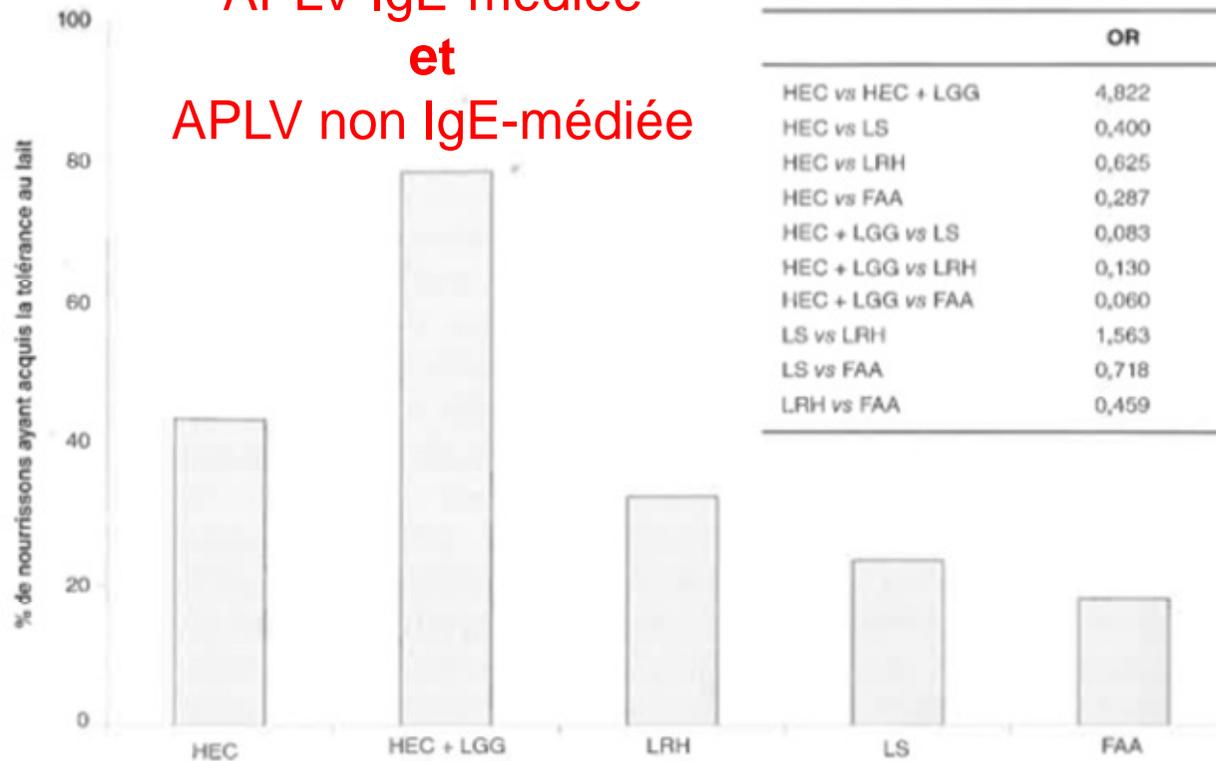
J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1448-54.

- World Allergy Organization : au vu des informations existantes, les probiotiques n'ont pas de rôle prouvé dans la prévention de l'allergie

Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, et al. On behalf of the WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition (2012) Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J 5:148 -167

APLV : évolution / régime d'exclusion

APLV IgE-médiée
et
APLV non IgE-médiée



	OR	IC 95%	P
HEC vs HEC + LGG	4,822	2,210-10,521	< 0,001
HEC vs LS	0,400	0,176-0,907	0,026
HEC vs LRH	0,625	0,277-1,412	0,257
HEC vs FAA	0,287	0,102-0,806	0,015
HEC + LGG vs LS	0,083	0,036-0,193	< 0,001
HEC + LGG vs LRH	0,130	0,056-0,300	< 0,001
HEC + LGG vs FAA	0,060	0,021-0,170	< 0,001
LS vs LRH	1,563	0,651-3,753	0,316
LS vs FAA	0,718	0,243-2,117	0,547
LRH vs FAA	0,459	0,156-1,350	0,152

Berni Canani R :
Accélération de
l'acquisition de
tolérance avec
HEC + LGG

Proportion de patients devenus tolérants après 12 mois de régime :

HEC = hydrolysats extensifs de caséine LS = Préparation à base de protéines de soja

HEC + probiotique LGG

FAA = Préparation à base d'acides aminés

LRH = Hydrolysats de protéines de riz

· **Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al.**

Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance : a prospective multicenter study. J Pediatr 2013;163:771-7.

APLV : évolution / régime d'exclusion

Table. Baseline main demographic and clinical characteristics of the study population

	Group 1 EHCF	Group 2 EHCF + LGG	Group 3 RHF	Group 4 SF	Group 5 AAF
N	55	71	46	55	33
Male, n (%)	41 (74.5)	38 (53.5)	28 (60.9)	37 (67.3)	23 (69.7)
Age, m (95% CI)	5.03 (4.20-5.86)	5.73 (4.83-6.62)	6.65 (5.53-7.76)	6.45 (5.45-7.45)	5.93 (4.57-7.30)
Weight, kg (95% CI)	6.47 (6.00-6.95)	6.66 (6.14-7.18)	6.97 (6.36-7.58)	6.96 (6.41-7.51)	6.04 (5.31-6.78)
Breastfeeding ≥2 months, n (%)	41 (74.5)	54 (76.1)	38 (82.6)	38 (69.1)	24 (72.7)
APLV IgE médiée	43,6%	38%	50%	41,8%	42,4%
Gastrointestinal symptoms, n (%)	35 (63.6)	51 (71.8)	30 (65.2)	31 (56.4)	25 (75.8)
Vomiting, n (%)	23 (41.8)	27 (38)	17 (37)	18 (32.7)	10 (30.3)
Diarrhea, n (%)	18 (32.7)	24 (33.8)	13 (28.3)	13 (23.6)	19 (57.6)
Cutaneous symptoms, n (%)	25 (45.5)	29 (40.8)	17 (37)	27 (49.1)	11 (33.3)
Atopic dermatitis, n (%)	21 (38.2)	26 (36.6)	15 (32.6)	21 (38.2)	9 (27.3)
Urticaria, n (%)	6 (10.9)	6 (8.5)	5 (10.9)	8 (14.5)	5 (15.2)
Respiratory symptoms, n (%)	6 (10.9)	7 (9.9)	6 (13)	7 (12.7)	3 (9.1)

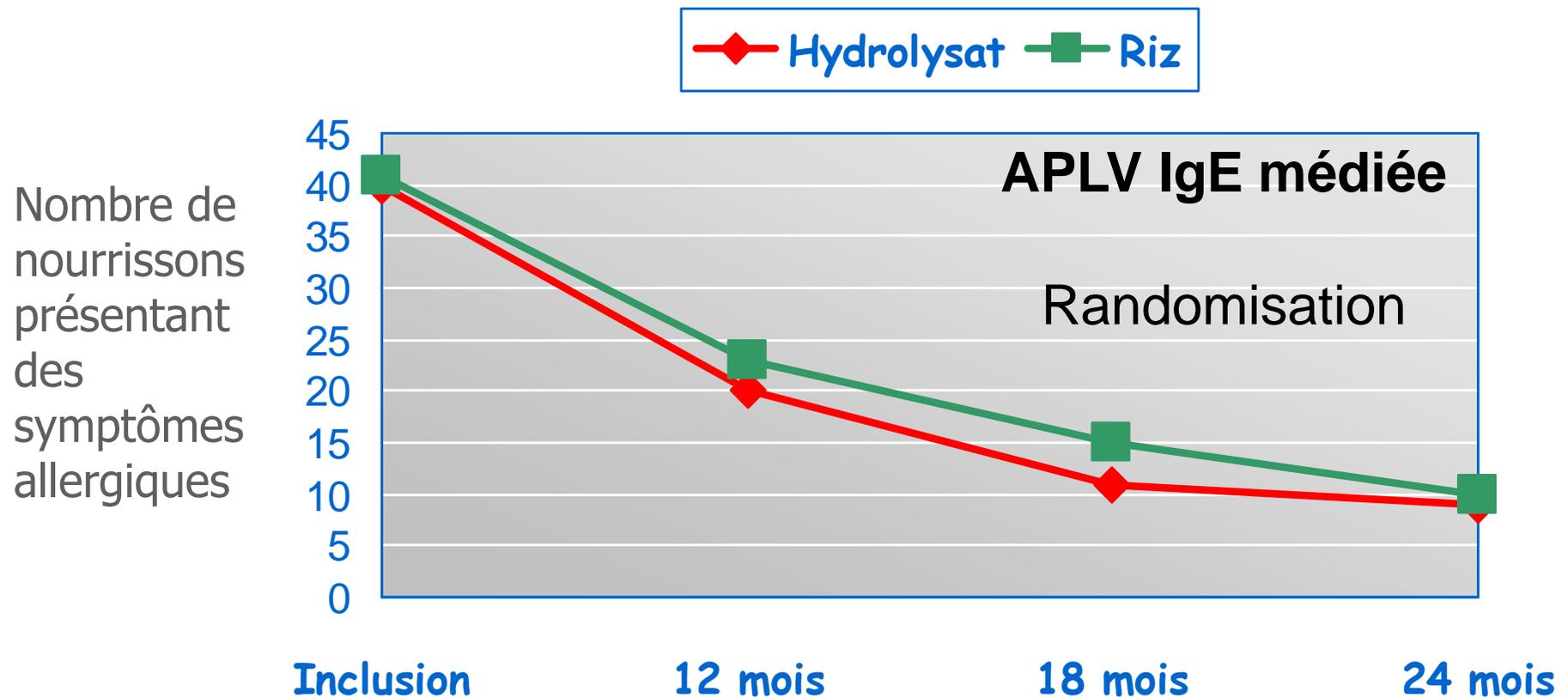
Comparaison discutable :

1. L'APLV IgE médiée dont l'évolution est plus longue représente 50% des cas du groupe riz, contre 38% des cas du groupe Nutramigen LGG
2. Absence de randomisation

• **Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al.**

Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance : a prospective multicenter study. J Pediatr 2013;163:771-7.

APLV : évolution / régime d'exclusion



Régression du nombre de nourrissons présentant des symptômes allergiques similaire avec les deux régimes de l'étude : PLV ou RIZ

Reche M. et al. *The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of Infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol* **2010**; 21:577-585⁴¹

APLV : évolution / régime d'exclusion

→ **72 enfants** (24 filles et 48 garçons) APLV IgE médiée

- 18 enfants : hydrolysat de PLV
- 29 enfants : préparation de soja
- 25 enfants : Hydrolysat de Protéines de Riz (HPR)

→ **durée de l'APLV :**

- 40,2 ± 4,8 mois : groupe hydrolysat de PLV
- 24,3 ± 2,6 mois : groupe préparation de soja
- 24,3 ± 3,6 mois : groupe HPR

NB :

pas de différence de durée de l'allergie chez les enfants polysensibilisés

Conclusion

- **Deux maladies très différentes** : APLV IgE médiée et non IgE médiée
 - 2 formes cliniques méconnues : **APLV par l'allaitement** et **entérocolite**
 - **Les hydrolysats de PLV et les formules d'ac. aminés** ont fait la preuve de leur efficacité et sont souvent conseillés en 1^{ère} intention
 - **Les hydrolysats de riz** ont aussi fait la preuve de leur efficacité et peuvent être utilisés en 1^{ère} ou en 2^e intention : ils ne pas disponibles aux USA et en Europe du nord (ce qui influence les recommandations)
 - Les préparations à base de soja ont des indications très limitées
 - **Le choix** se discute selon : la sévérité de la maladie, l'efficacité reconnue, le coût, l'acceptabilité par l'enfant, la disponibilité du produit...
 - Incertitudes sur l'**induction** (≠/≠ **acquisition**) de **tolérance**
 - Assouplissement des protocoles de **réintroduction** des PLV
-