

Criteria for labelling infant formulas as "hypoallergenic"

Allergy Section, Canadian Paediatric Society

Une traduction française intégrale de l'énoncé de position suit cet article.

The manifestations of allergy to cow's milk proteins during infancy are becoming better recognized and understood,¹ and strategies for treatment have been discussed.² Allergy to cow's milk may affect as many as 5% of infants,³ although the true prevalence is unknown. Once symptoms develop the treatment of choice still remains strict avoidance of the protein until the sensitization has diminished. Because infants may absorb more food allergen during their first year than later in life, owing to decreased secretory immunity of the small intestine and immaturity of intestinal function, the best strategy to prevent food sensitization is to avoid the relevant allergenic proteins.⁴⁻⁸

Soy-protein formulas are as allergenic as cow's milk in some infants.⁹⁻¹¹ Cow's milk casein hydrolysates, in which the proteins are significantly reduced in size, may be useful therapeutically in highly allergic infants but are frequently unsatisfactory in taste and price, leading to problems with compliance. Recently, there has been great interest in the newer "hypoallergenic" formulas, including those using less hydrolysed whey proteins from cow's milk, which taste better and are less expensive than the traditional casein hydrolysates.

The main factors affecting allergic sensitization to a food protein are the characteristics of the protein.¹² In general, the lower the molecular weight of a protein, the less likelihood of antigenic effects. Complex proteins with numerous antigenic determinants are more likely to be good immunogens than smaller proteins with fewer

antigenic determinants. In type I IgE-mediated hypersensitivity reactions, cellular activation and mediator release require the allergens to bridge two IgE-antibody molecules on the surface of cell membranes. Consequently, allergens must have appropriate molecular dimensions to effect such bridging. The relatively small size (molecular weight between 10 000 and 70 000 daltons [Da]) of most of the allergens found in cow's milk formulas may be ideal for this bridging. Proteins weighing less than 10 000 Da are probably less immunogenic, although they may act as haptens. Proteins weighing more than 70 000 Da are unlikely to be efficiently absorbed through normal mucosa and are thus less likely to cause problems.

Preclinical testing of infant formulas is necessary to characterize the molecular properties and residual antigenicity of the proteins.¹³⁻¹⁵ The antigenicity of extensively hydrolysed casein, with a molecular weight below 5000 Da, should be reduced by at least 99.99% with methods such as enzyme-linked immunoassay inhibition. The *sine qua non* for declaring a formula hypoallergenic is the absence of significant reactions during double-blind, placebo-controlled trials involving an appropriate number of infants with a carefully documented allergy to cow's milk. The crucial criterion is for the level of allergen to be sufficiently low as to cause no significant reaction even in infants who are highly allergic to cow's milk. Although in some trials casein-hydrolysate formulas have been found to be significantly less allergenic than whey-hydrolysate ones, which in turn are less allergenic than ordinary cow's milk formulas, there still have been reports of reactions to whey^{16,17} and casein hydrolysates¹⁸⁻²⁰ in highly allergic infants.

Members: Zave Chad, MD (chairman and principal author), Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Que.; Alexander Ferguson, MB, ChB, Allergy Service, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, BC; F. Estelle R. Simons, MD, Section of Allergy and Clinical Immunology, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Man.; and Wade T.A. Watson, MD, Section of Allergy and Clinical Immunology, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Man.

Reprint requests to: Allergy Section, Canadian Paediatric Society, 401 Smyth Rd., Ottawa, ON K1H 8L1

Therefore, even though casein-hydrolysate formulas fulfil preclinical and most clinical testing criteria, the labels on such formulas should state that their consumption by infants who are highly allergic to milk may not be risk free.

Since decreased dietary exposure to allergenic proteins should diminish the risk of sensitization to cow's milk, formulas modified to be less allergenic may prevent or delay an allergic reaction. A recent prospective study compared casein-hydrolysate supplementation and maternal antigen avoidance during lactation with normal infant feeding in infants at increased risk for atopic disorders.²¹ The authors found a significantly reduced incidence of atopic disease with the casein-hydrolysate formula in infants at 12 to 18 months of age but not in those at 24 months. Another study, which compared a whey-hydrolysate formula with a soy or cow's milk formula given for the first 6 months, showed reduced manifestations of atopy with the whey-hydrolysate formula over the following 6 months.²²

To further assess this hypothesis, there should be additional randomized controlled clinical trials involving infants with a strong first-degree family history of atopy or elevated cord blood levels of IgE, or both. These infants should be followed up for at least 1 year and have a significantly reduced prevalence of allergic reaction to cow's milk formula, confirmed by double-blind, placebo-controlled trials.

Formulas that fulfil these criteria may be said to prevent or delay allergic reactions to milk. So that children who are highly allergic to milk can avoid inadvertent exposure to allergens such formulas should be called hypoallergenic only if they fulfil the criteria for that label.

References

- Hill DJ, Hosking CS: The Melbourne milk allergy study, 1976 to 1988. In Hamburger RN (ed): *Food Intolerance in Infancy: Allergology, Immunology and Gastroenterology*. Vol 1 of *Carnation Nutrition Education Series*, Raven, New York, 1989: 203-222
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 1989; 83: 1068-1069
- Bock SA: Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first three years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-688
- Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N et al: The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 108-115
- Chandra RK, Puri S, Cheesma PS: Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and the role of breastfeeding in its prevention. *Clin Allergy* 1985; 15: 517-522
- Dannaes A, Johansson SGO, Foucard T: Clinical and immunological aspects of food allergy in childhood. II. Development of allergic symptoms and humoral immune response to food in infants of atopic mothers during the first 24 months of life. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 497-504
- Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE et al: Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk for allergic disease. *Arch Dis Child* 1985; 60: 727-735
- Bousquet J, Michel FB: Overview of the concept of prevention of allergy. *Allergy Proc* 1991; 12: 239-244
- Eastham EJ, Lichauco T, Grady MI et al: Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability. *J Pediatr* 1978; 93: 561-564
- Eastham EJ, Lichauco T, Pang K et al: Antigenicity of infant formulas and the induction of systemic immunological tolerance by oral feeding: cow's milk versus soy milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 23-28
- Fries JH: Studies on the allergenicity of soybean. *Ann Allergy* 1971; 29: 1-7
- Aas K: What makes an allergen an allergen. *Allergy* 1978; 33: 3-14
- Richter WO, Jacob B, Schwandt P: Molecular weight determination of peptides by high performance gel permeation chromatography. *Anal Biochem* 1983; 133: 288-291
- Hames BD (ed): *Gel Electrophoresis of Proteins: a Practical Approach*, IRL Pr, Mclean, Va, 1981
- Coombs RRA, Devey ME, Anderson KJ: Refractoriness to anaphylactic shock after continuous feeding of cow's milk to guinea pigs. *Clin Exp Immunol* 1978; 32: 271-283
- Ellis MH, Short JA, Heiner DC: Anaphylaxis after ingestion of a recently hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991; 118: 74-77
- Businco L, Cantani A, Longhi A et al: Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989; 62: 333-335
- Saylor JD, Bahna SL: Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991; 118: 71-74
- Bock SA: Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. [C] *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 272
- Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E et al: Safety of casein hydrolysate in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118: 520-525
- Zeiger RS, Heller S, Mellon MH et al: Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89
- Chandra RK, Singh G, Shridhara B: Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic diseases in high risk infants. *Ann Allergy* 1989; 63: 102-106

Critères relatifs à l'étiquetage «hypoallergène» des laits maternisés

Section d'allergie, Société canadienne de pédiatrie

Les réactions allergiques aux protéines du lait de vache durant l'enfance sont maintenant mieux identifiées et mieux comprises¹, et des stratégies de traitement ont été discutées². L'allergie au lait de vache peut affecter jusqu'à 5 % des nourrissons³, bien que la véritable prévalence soit inconnue. Lorsque les symptômes se manifestent, le traitement de choix demeure l'évitement le plus strict de la protéine jusqu'à ce que la sensibilité ait diminué. Les enfants absorbent plus d'allergènes alimentaires au cours de leur première année de vie, en raison de l'immunité sécrétoire diminuée du petit intestin et de l'immaturation de la fonction intestinale; par conséquent, la meilleure stratégie pour prévenir l'hypersensibilité alimentaire consiste à éviter les protéines allergènes en question⁴⁻⁸.

Les laits maternisés à protéine de soja sont aussi allergènes que le lait de vache pour certains nourrissons⁹⁻¹¹. Les hydrolysats de caséine du lait de vache dans lesquels les protéines sont diminuées de volume de façon importante peuvent s'avérer utiles thérapeutiquement chez les nourrissons hautement allergiques, mais souvent, le goût laisse à désirer et le prix est prohibitif, ce qui peut entraîner des problèmes quant à l'utilisation régulière du produit. Récemment, les nouveaux laits maternisés «hypoallergènes», y compris ceux qui utilisent des protéines de lactosérum de lait de vache moins hydrolysées, ont soulevé un grand intérêt : ils ont meilleur goût et coûtent moins cher que les hydrolysats de caséine traditionnels.

Les principaux facteurs affectant la sensibilisation allergique à une protéine alimentaire sont les caractéristiques mêmes de la protéine¹². En général, plus le poids moléculaire d'une protéine est faible, moins il y aura d'effets antigéniques. Les protéines complexes avec de nombreux déterminants antigéniques sont plus susceptibles d'être de bons immunogènes que les plus petites protéines qui en ont moins. Dans les réactions d'hypersensibilité à médiation d'IgE de type I, l'activation cellulaire et la libération des médiateurs chimiques exigent que les allergènes lient deux molécules d'anticorps d'IgE sur la surface des membranes cellulaires. En con-

séquence, les allergènes doivent avoir des dimensions moléculaires appropriées pour réaliser une telle liaison. Le volume relativement petit (poids moléculaire entre 10 000 et 70 000 daltons [Da]) de la majorité des allergènes que l'on trouve dans les laits maternisés à base de lait de vache peut être idéal pour cette liaison. Les protéines pesant moins de 10 000 Da sont probablement moins immunogènes, bien qu'elles puissent agir comme haptènes. Les protéines de plus de 70 000 Da ne seront probablement pas absorbées efficacement par la muqueuse normale et sont donc moins susceptibles de causer des problèmes.

La vérification préclinique des laits maternisés pour nourrisson est nécessaire pour établir les caractéristiques des propriétés moléculaires et l'antigénicité résiduelle des protéines¹³⁻¹⁵. L'antigénicité de la caséine fortement hydrolysée, d'un poids moléculaire inférieur à 5000 Da, doit être réduite d'au moins 99,99 % à l'aide de méthodes telle le titrage avec immuno-adsorbant lié à une enzyme. Pour déclarer un lait maternisé hypoallergène, il faut absolument qu'il y ait absence de réactions importantes lors d'études à double insu contrôlées par placebo faites chez un nombre suffisant d'enfants présentant une allergie minutieusement documentée au lait de vache. Le critère essentiel est que le niveau d'allergènes soit suffisamment faible pour ne causer aucune réaction importante même chez les nourrissons qui sont hautement allergiques au lait de vache. Bien que dans certaines études, les laits maternisés à base d'hydrolysats de caséine se soient avérés beaucoup moins allergènes que ceux qui sont à base d'hydrolysats de lactosérum, qui à leur tour le sont moins que les laits maternisés courants à base de lait de vache, on a rapporté des réactions aux hydrolysats de lactosérum^{16,17} et de caséine¹⁸⁻²⁰ chez les nourrissons hautement allergiques. Par conséquent, même si les laits maternisés à base d'hydrolysats de caséine remplissent les critères précliniques et la majorité des critères cliniques, les étiquettes apposées sur ces laits doivent préciser que leur consommation par les nourrissons hautement allergiques au lait n'est pas sans risque.

Membres : Zave Chad, MD (directeur et auteur principal), département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal (Qué.); Alexander Ferguson, MB, ChB, service d'allergie, département de pédiatrie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.); F. Estelle R. Simons, MD, service d'allergie et d'immunologie clinique, département de pédiatrie et de la santé infantile, Université du Manitoba, Winnipeg (Man.); et Wade T.A. Watson, MD, service d'allergie et d'immunologie clinique, département de pédiatrie et de la santé infantile, Université du Manitoba, Winnipeg (Man.).

Demandes de tirés à part : Section d'allergie, Société canadienne de pédiatrie, 401, ch. Smyth, Ottawa, ON K1H 8L1

Étant donné qu'une exposition réduite en protéines allergènes dans le régime doit diminuer le risque de sensibilité au lait de vache, les laits maternisés, modifiés pour être moins allergènes, peuvent prévenir ou retarder une réaction allergique. Une étude prospective récente a comparé l'apport complémentaire d'hydrolysats de caséine et l'évitement d'antigène maternel durant la lactation avec l'alimentation normale chez les nourrissons à risque accru de maladies atopiques²¹. Les auteurs ont rapporté une diminution importante de l'incidence de maladie atopique chez les enfants de 12 à 18 mois nourris au lait maternisé à base d'hydrolysats de caséine, mais aucune réduction chez les enfants de 24 mois. Une autre étude a comparé un lait maternisé à base d'hydrolysats de lactosérum à un lait maternisé à base de lait de vache ou de soja administré pendant les premiers 6 mois; on a conclu à des manifestations réduites d'atopie avec le lait maternisé à base d'hydrolysats de lactosérum dans les 6 mois qui ont suivi²².

Pour évaluer davantage cette hypothèse, il est nécessaire d'effectuer d'autres études cliniques contrôlées randomisées chez des nourrissons présentant une histoire familiale au premier degré d'atopie ou des niveaux élevés d'IgE dans le sang du cordon, ou les deux. Ces nourrissons doivent être suivis pendant au moins 1 an et présenter une prévalence de réaction allergique suffisamment réduite au lait maternisé à base de lait de vache, confirmée par des études à double insu contrôlées par placebo.

Les laits maternisés qui correspondent à ces critères peuvent être considérés comme pouvant prévenir ou retarder les réactions allergiques au lait. Afin que les enfants qui sont hautement allergiques au lait puissent éviter l'exposition par inadvertance aux allergènes, ces laits ne peuvent être considérés hypoallergènes que s'ils respectent les critères appropriés à cette étiquette.

Références

- Hill DJ, Hosking CS : The Melbourne milk allergy study, 1976 to 1988. Dans Hamburger RN (réd) : *Food Intolerance in Infancy: Allergology, Immunology and Gastroenterology*. Vol 1 de *Carnation Nutrition Education Series*, Raven, New York, 1989 : 203-222
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition : Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 1989; 83 : 1068-1069
- Bock SA : Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first three years of life. *Pediatrics* 1987; 79 : 683-688
- Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N et al : The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 : 108-115
- Chandra RK, Puri S, Cheesma PS : Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and the role of breastfeeding in its prevention. *Clin Allergy* 1985; 15 : 517-522
- Dannaeus A, Johansson SGO, Foucard T : Clinical and immunological aspects of food allergy in childhood. II. Development of allergic symptoms and humoral immune response to food in infants of atopic mothers during the first 24 months of life. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67 : 497-504
- Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE et al : Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk for allergic disease. *Arch Dis Child* 1985; 60 : 727-735
- Bousquet J, Michel FB : Overview of the concept of prevention of allergy. *Allergy Proc* 1991; 12 : 239-244
- Eastham EJ, Lichauco T, Grady MI et al : Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability. *J Pediatr* 1978; 93 : 561-564
- Eastham EJ, Lichauco T, Pang K et al : Antigenicity of infant formulas and the induction of systemic immunological tolerance by oral feeding: cow's milk versus soy milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1 : 23-28
- Fries JH : Studies on the allergenicity of soybean. *Ann Allergy* 1971; 29 : 1-7
- Aas K : What makes an allergen an allergen. *Allergy* 1978; 33 : 3-14
- Richter WO, Jacob B, Schwandt P : Molecular weight determination of peptides by high performance gel permeation chromatography. *Anal Biochem* 1983; 133 : 288-291
- Hames BD (réd) : *Gel Electrophoresis of Proteins: a Practical Approach*, IRL Pr, Mclean, Va, 1981
- Coombs RRA, Devey ME, Anderson KJ : Refractoriness to anaphylactic shock after continuous feeding of cow's milk to guinea pigs. *Clin Exp Immunol* 1978; 32 : 271-283
- Ellis MH, Short JA, Heiner DC : Anaphylaxis after ingestion of a recently hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991; 118 : 74-77
- Businco L, Cantani A, Longhi A et al : Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989; 62 : 333-335
- Saylor JD, Bahna SL : Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991; 118 : 71-74
- Bock SA : Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. [C] *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84 : 272
- Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E et al : Safety of casein hydrolysate in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118 : 520-525
- Zeiger RS, Heller S, Mellon MH et al : Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84 : 72-89
- Chandra RK, Singh G, Shridhara B : Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic diseases in high risk infants. *Ann Allergy* 1989; 63 : 102-106