

■ Revues générales

Les formules infantiles avec des “biotiques”, pré-, pro- et synbiotiques : quel intérêt dans la prise en charge de l’allergie aux protéines de lait de vache ?

RÉSUMÉ : L’allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une des allergies les plus fréquentes chez l’enfant. Sa prise en charge est fondée sur l’exclusion des protéines de lait de vache de son alimentation.

La supplémentation des formules infantiles par des biotiques est de plus en plus développée et permet de moduler l’établissement du microbiote intestinal de l’enfant. Cette intervention précoce sur l’écosystème intestinal a un intérêt santé pour l’enfant et plusieurs études ont montré l’intérêt de ces formules dans la prise en charge de l’APLV.



F. CAMPEOTTO

Service de Gastroentérologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS, Faculté de Pharmacie de l’Université de PARIS.

L’allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une des allergies de l’enfant les plus communes.

Son incidence est variable, de 0,5 à 3 %, voire plus selon les études et les pays. Les présentations cliniques sont multiples avec des symptômes digestifs, cutanés ou respiratoires, souvent associés à des retards de croissance. Par ailleurs, même si ce concept est actuellement en débat, ces symptômes peuvent évoluer dans ce qu’on appelle la marche allergique, allant de la dermatite atopique à l’asthme, puis à la rhinite allergique.

La prise en charge de l’APLV repose sur le régime strict d’éviction des protéines de lait de vache (PLV). Chez l’enfant allaité, c’est la mère qui exclut de son alimentation les protéines de lait de vache. Chez les nourrissons alimentés par lait infantile, l’apparition de manifestations d’APLV doit faire remplacer le lait premier âge par un hydrolysât poussé des PLV ou un hydrolysât de protéines de riz. Les formules à base d’acides aminés, totalement dépourvues de PLV, sont indiquées après échec des hydrolysats

ou en première intention dans certains cas comme un retard de croissance staturo-pondérale, en cas d’anaphylaxie ou d’œsophagite à éosinophiles. Les laits hypoallergéniques (HA) qui contiennent des hydrolysats partiels de protéines de lait de vache ne sont pas indiqués dans la prise en charge de l’APLV.

Aujourd’hui, de nombreuses formules infantiles comportent dans leur composition des biotiques : prébiotiques, probiotiques ou synbiotiques. Que sont exactement ces compléments ? Pourquoi cet ajout ? Quel en est leur intérêt dans la prise en charge de l’APLV ?

■ Microbiote et allergie

L’homme est associé à une communauté microbienne complexe et dynamique, véritable partenaire de l’hôte. **Ce partenariat débute à la naissance**, voire même *in utero*, la colonisation bactérienne commençant dès la rupture des membranes fœtales. Cette période de l’établissement du microbiote intestinal apparaît être



M.-J. BUTEL

Professeur émérite de Microbiologie, Université de Paris, UMR-S U1139, INSERM.

I Revues générales

de plus en plus un moment crucial et de multiples études épidémiologiques montrent qu'une **dysbiose précoce est reliée à une augmentation de pathologies non transmissibles**, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'obésité et l'allergie [1].

L'augmentation significative de l'incidence des maladies allergiques observée dans les pays industrialisés a été expliquée par la théorie de l'hygiène, les précautions d'hygiène entourant l'accouchement et les conditions de vie dans ces pays limitant l'exposition aux micro-organismes au cours de la petite enfance, avec pour conséquence une dysbiose précoce entraînant une altération de la maturation du système immunitaire. Ainsi, des facteurs associés avec une augmentation de l'exposition aux micro-organismes, tels que l'exposition à des animaux familiers, un environnement agricole, le contact avec d'autres enfants, l'accouchement par voie vaginale et la présence d'une fratrie, pourraient protéger du développement de l'allergie alimentaire. En revanche, des facteurs connus pour impacter la colonisation bactérienne, tels que la naissance par césarienne ou l'antibiothérapie, ont été associés à une augmentation du risque allergique.

Cette fenêtre de maturation immunitaire par le microbiote apparaît limitée dans le temps aux premiers mois de vie. Pendant cette période, le microbiote du nouveau-né est soumis à l'influence de divers déterminants périnataux pouvant déclencher une dysbiose, source de déséquilibre des lymphocytes T-*helper* (Th). Il existe normalement un équilibre entre les Th de type 1 (Th1) et 2 (Th2) au sein de la population des cellules Th CD4⁺. La maladie allergique repose sur un déséquilibre entre les sous-populations lymphocytaires Th1, Th2 et les T-régulateurs (Treg), une déviation au profit des Th2 ayant été associée au développement des phénomènes allergiques. Au cours de la grossesse, la mère a une orientation Th2 afin d'éviter le rejet du fœtus. L'enfant

naît donc avec ce même déséquilibre et l'activité des Th1 va devoir augmenter graduellement pour restaurer la balance Th1/Th2. **C'est l'établissement séquentiel du microbiote** – premiers antigènes rencontrés – qui permet, par une **stimulation immunitaire adéquate**, une balance équilibrée au sein de la population lymphocytaire T.

Plusieurs études ont montré des différences de microbiote intestinal entre des nourrissons allergiques ou non et plus spécifiquement ayant une allergie aux protéines du lait de vache ou non. Si ces études ne sont pas toutes parfaitement comparables, il apparaît fréquemment une baisse de l'abondance des bifidobactéries et/ou lactobacilles chez les enfants avec une APLV. De façon intéressante, une relation a été montrée entre la composition du microbiote des enfants avec une APLV entre 3 et 6 mois et la résolution de cette allergie à 8 ans, montrant l'importance de la période précoce et une fenêtre d'intervention possible. De même, une étude sur la cohorte CHILD de 319 enfants a montré que c'était la dysbiose observée à 3 mois qui était prédictive du risque d'asthme allergique à 3 ans.

■ Les biotiques

Les relations de plus en plus évidentes entre le microbiote intestinal néonatal et la maladie allergique ont conduit à l'intérêt de **la modulation du microbiote ou de ses fonctions**. Cette modulation peut favoriser une **maturation optimale du système immunitaire** du nourrisson. Différentes approches sont envisageables : la supplémentation en **probiotiques** ou en **prébiotiques** ou les **2 associés**.

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont un **bénéfice pour la santé** de l'hôte. De nombreuses souches ont ainsi montré des capacités *in vitro* et *in vivo* à interagir

avec les cellules immunitaires de l'hôte avec des propriétés immunostimulantes, pro- ou anti-inflammatoires. Leurs propriétés sont souche-dépendantes, soulignant la nécessité d'utiliser des souches sélectionnées *in vitro* et/ou *in vivo* dans des modèles animaux pour un choix pertinent de leur application et validées par des essais cliniques. Leur intérêt est de favoriser l'établissement de bactéries. Actuellement, les souches probiotiques les plus utilisées en raison de leur innocuité et de leurs propriétés bénéfiques appartiennent aux 2 genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, genres dont le niveau est montré diminué dans l'allergie dans de nombreuses études.

Les prébiotiques sont des substrats qui sont sélectivement utilisés par des micro-organismes de l'hôte, conférant un **bénéfice santé**. Les prébiotiques utilisés pour les formules infantiles sont des oligosaccharides, principalement des galacto-oligosaccharides à courte chaîne (scGOS) et des fructo-oligosaccharides à longue chaîne (lcFOS). En raison de leur structure, ces molécules sont non hydrolysables par les enzymes digestives humaines, non assimilées au niveau de l'intestin grêle et sont donc fermentées au niveau du côlon. Ils permettent ainsi l'établissement d'un microbiote enrichi en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. L'ajout des prébiotiques dans les formules se rapproche de l'effet prébiotique naturel du lait maternel. En effet, le lait maternel humain est particulier dans sa composition avec une richesse spécifique en oligosaccharides (HMO pour *Human Milk Oligosaccharides*), principaux facteurs bifidogènes du lait maternel. De nombreuses études et essais cliniques ont montré l'innocuité des prébiotiques et leur efficacité en termes de modulation de microbiote. Les prébiotiques peuvent aussi avoir une action directe avec des propriétés antimicrobiennes, inhibant l'adhésion de pathogènes grâce à leur structure qui mime des récepteurs cellulaires, et des propriétés immunostimulantes sur les cellules épithéliales et immunitaires.

L'association des prébiotiques et probiotiques, appelée **synbiotique**, est attractive car elle a de grandes chances d'être synergique, le prébiotique apportant un substrat que peut utiliser le probiotique, lui permettant de coloniser efficacement l'hôte et d'exercer ses effets bénéfiques. En outre, le prébiotique ajoute ses propres impacts bénéfiques.

Le lait maternel, qui contient des oligosaccharides à activité prébiotique et des bactéries à activité probiotique (notamment des lactobacilles et des bifidobactéries), est donc un synbiotique naturel.

Les formules infantiles avec des biotiques dans l'APLV

En 2011, le comité nutrition de l'*European Society for Paediatric, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) concluait sur l'innocuité totale des formules infantiles contenant prébiotiques et/ou probiotiques et l'intérêt de la recherche sur leur intérêt clinique dans l'objectif de favoriser l'établissement d'un profil de microbiote "idéal". **L'intérêt des hydrolysats poussés de PLV ou des formules à base d'acides aminés complémentés avec des biotiques dans la prise en charge de l'APLV** a été montré sur certains marqueurs lors de la comparaison avec le même type de formule sans pro- et/ou prébiotique : augmentation du niveau des IgA fécales, amélioration de l'état inflammatoire intestinal avec diminution du niveau de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF-alpha, diminution du niveau de calprotectine fécale. Des effets cliniques sont également observés même s'ils restent modérés : diminution des symptômes gastro-intestinaux, amélioration de la symptomatologie cutanée, réduction du temps d'acquisition de la tolérance aux PLV [2].

Les résultats diffèrent selon les souches probiotiques utilisées. Par exemple, si l'utilisation d'une formule sup-

plémentée avec deux souches probiotiques – *Lactobacillus casei* CRL431 et *Bifidobacterium lactis* Bb12 – n'a pas montré d'effet bénéfique quant à l'acquisition de la tolérance aux PLV, un hydrolysate poussé supplémenté avec la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) a montré un effet additif dans l'acquisition de la tolérance et a diminué l'incidence des autres manifestations allergiques, correspondant à la marche allergique (eczéma, asthme, rhinite) par rapport à un groupe contrôle, via la modulation du microbiote ainsi que l'action directe du LGG sur les fonctions immunitaires [3].

Les souches appartenant au genre *Bifidobacterium* sont également intéressantes en raison de leur adaptation naturelle à l'écosystème intestinal, faisant partie du microbiote intestinal dominant de l'enfant, et de leur quasi-absence de pathogénicité. Par exemple, *Bifidobacterium breve* M-16V, souche provenant de selles d'un nouveau-né, a été utilisée seule ou en association avec d'autres souches de *Bifidobacterium* et/

POINTS FORTS

- La prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (PLV) consiste en l'exclusion stricte des PLV de l'alimentation et à prescrire des formules sans PLV (à base d'hydrolysats poussés de protéines de lait de vache ou de riz ou d'acides aminés) en cas de non-allaitement.
- Les laits infantiles en général sont à l'heure actuelle de plus en plus complémentés avec des biotiques (probiotiques, prébiotiques, synbiotiques) qui modulent le microbiote intestinal (augmentation des bifidobactéries) et améliorent la balance immunitaire et inflammatoire.
- La qualité de la mise en place du microbiote intestinal est essentielle dès la naissance et sa composition va influencer l'apparition de pathologies telles que l'allergie ou certaines maladies inflammatoires.
- Plusieurs études ont montré l'intérêt des ajouts de biotiques dans les formules infantiles dans la prise en charge de l'APLV et la survenue des symptômes allergiques.

ou avec des oligosaccharides. Différentes études ont montré son intérêt chez le nouveau-né à risque d'entérocolite ou d'allergies [4].

Les bénéfices cliniques, étudiés dans la prévention de l'allergie avec une réduction du risque, ont conduit la *World Allergy Organization* (WAO) à suggérer d'utiliser des formules supplémentées en probiotiques si l'enfant est à haut risque d'allergie [5].

L'ajout d'oligosaccharides (prébiotiques) est intéressant car d'une part favorisant la dominance en bifidobactéries à activité potentiellement probiotique et d'autre part ayant leurs propres effets bénéfiques. Des bénéfices cliniques ont été associés à l'utilisation de ces formules comme par exemple la réduction de l'incidence des symptômes allergiques comme la dermatite atopique ou de la fréquence des infections.

L'utilisation d'une **formule synbiotique** permet de se rapprocher au plus près des conditions du lait maternel,

Revue générale

“synbiotique naturel”. La consommation d’une formule synbiotique scGOS/lcFOS avec *B. breve* M-16V pendant 12 semaines par des enfants âgés de 1 à 3 ans a montré une augmentation significative du niveau des *Bifidobacterium* (+7,5 %). L’intérêt du synbiotique a été montré dans un modèle de souris allergiques sensibilisées au lactosérum avec une réduction de la réaction allergique cutanée et du choc anaphylactique.

Des études cliniques ont confirmé l’intérêt de telles formules synbiotiques chez des enfants avec une dermatite atopique et chez des enfants avec une APLV. Les formules synbiotiques ont été bien tolérées, sans événements indésirables et ont permis une croissance similaire aux groupes contrôles [6] ainsi qu’une diminution de la symptomatologie clinique. Ces études ont montré une modulation du microbiote fécal avec en particulier une augmentation des bifidobactéries. L’équilibre du microbiote intestinal du groupe synbiotique était ainsi proche de la composition du microbiote des enfants sains et allaités.

Des effets bénéfiques ont également été montrés, d’une part, avec l’hydrolysat poussé de protéines enrichi de ces synbiotiques (diminution du SCORAD en cas d’allergie IgE-médiée [7], diminution à 1 an de suivi de symptômes respiratoires et de leur traitement inhalé [8]) et, d’autre part, en cas d’APLV [9] en comparant 3 groupes d’enfants : 2 groupes d’enfants de moins de 13 mois avec une forte suspicion d’APLV et nourris avec

soit une formule à base d’acides aminés supplémentée avec le mélange FOS/GOS et la souche probiotique *B. breve* M-16V, soit la même formule sans le synbiotique, et un groupe témoin d’enfants sains et allaités [10]. Les pleurs, signes d’inconfort et symptômes cutanés ont également été diminués. L’utilisation de certains médicaments associés (crèmes dermatologiques, émollients, antifongiques) a été significativement diminuée dans le groupe synbiotique par rapport au groupe contrôle.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUTEL MJ, WALIGORA-DUPRIET AJ, WYDAU-DEMATTEIS S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*, 2018;9:590-597.
2. TAN-LIM CSC, ESTEBAN-IPAC NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organ J*, 2018;11:25.
3. BERNI CANANI R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G *et al*. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow’s milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1906-1913.e4.
4. WONG CB, IWABUCHI N, XIAO JZ. Exploring the science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in infant health. *Nutrients*, 2019;11:1724.
5. FOX A, BIRD JA, FIOCCHI A *et al*. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow’s milk allergy or with cow’s milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J*, 2019;12:100034.
6. BURKS AW, HARTHOORN LF, VAN AMPTING MT *et al*. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow’s milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:316-322.
7. VAN DER AA LB, HEYMANS HS, VAN AALDEREN WM *et al*. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*, 2010;40:795-804.
8. VAN DER AA LB, VAN AALDEREN WM, HEYMANS HS *et al*. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*, 2011;66:170-177.
9. FOX AT, WOPEREIS H, VAN AMPTING MTJ *et al*. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow’s milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*, 2019;9:5.
10. WOPEREIS H, VAN AMPTING MTJ, CETINYUREK-YAVUZ A *et al*. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow’s milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*, 2019;9:27.

F. Campeotto a déclaré les liens d’intérêts suivants : Danone, Nestlé, Havea, Biocodex, NHS (Novalac), Sodilac, Lactalis, Mead Johnson. M.-J. Butel a déclaré les liens d’intérêts suivants : participation à des symposiums et réunions organisés par le groupe Danone et Nestlé ; participation à des EPU sur le microbiote et les probiotiques.