



Maisons-Alfort, le 28 novembre 2008

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à une demande d'évaluation des justificatifs concernant une formule  
hypoallergénique à base d'acides aminés destinée à l'alimentation des  
nourrissons dès la naissance quand ils ne sont pas allaités, des jeunes  
enfants souffrant d'allergies sévères aux protéines de lait et en cas de  
multiples intolérances alimentaires imposant le recours à des protéines  
hydrolysées**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le jeudi 26 juin 2008 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant une formule hypoallergénique à base d'acides aminés destinée à l'alimentation des nourrissons dès la naissance quand ils ne sont pas allaités, des jeunes enfants souffrant d'allergies sévères aux protéines de lait et en cas de multiples intolérances alimentaires imposant le recours à des protéines hydrolysées.

Le produit est un aliment diététique complet dont la composition est destinée à couvrir la totalité des besoins nutritionnels des nourrissons et jeunes enfants souffrant d'allergie alimentaire. Il relève donc du décret n° 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Après consultation du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 18 septembre 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

### Utilisation prévue du produit

Selon le pétitionnaire, le produit est « destiné à l'alimentation :

- des nourrissons dès la naissance quand ils ne sont pas allaités,
- des jeunes enfants souffrant d'allergies sévères aux protéines de lait,
- en cas de multiples intolérances alimentaires imposant le recours aux protéines hydrolysées. »

L'allergie aux protéines du lait de vache constitue la forme prépondérante d'allergie alimentaire du nourrisson, avec une incidence de l'ordre de 2 à 3% (Moneret-Vautrin et al., 2001; Host, 1997), soit une population estimée à 40 000 enfants (HAS 2006). Pour ces enfants, il existe des préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées qui permettent d'assurer un développement satisfaisant jusqu'à disparition de l'allergie. Cependant, une certaine proportion de ces enfants présente aussi une réaction allergique vis à vis de ces préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées et il est alors préconisé de remplacer ces sources protéiques par un mélange complet d'acides aminés (de Boissieu & Dupont, 2002; Hill et al., 2007; Host & Halken, 2004; de Boissieu et al., 1997; Sicherer et al., 2001). Cette proportion d'enfants allergiques même aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées est mal connue. Le pétitionnaire l'estime à 10% des enfants allergiques aux protéines du lait de vache. Cette estimation paraît un peu élevée d'après les études qui ont testé ces types de préparations, mais il est probable que la population concernée soit de l'ordre de quelques milliers d'enfants en France.

### Composition nutritionnelle du produit

La préparation reconstituée à partir du produit (4,5 g pour 30 mL d'eau) apporte, pour 100 mL, 68 kcal, 7 g de glucides (soit 41 % de l'AET), 3,6 g de lipides (soit 48 % de l'AET) et 1,89 g d'équivalent protéine (soit 11% de l'AET). Ces quantités répondent aux conditions de la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. Les teneurs en carnitine, taurine, choline et inositol sont également conformes à cette directive.

Les glucides ne sont pas apportés par du lactose mais exclusivement sous forme de dextrine maltose et d'amidon de manioc. Cette formulation a pour but d'éviter d'éventuelles contaminations par des protéines laitières et d'être adaptée aux éventuelles intolérances au lactose. Cela ne pose pas de problème nutritionnel particulier.

La fraction lipidique est constituée d'un mélange d'huiles végétales, dont 19,5 % d'huile de soja, additionné d'acides gras poly-insaturés à longue chaîne (acides docosahexaénoïque et arachidonique) issus d'organismes unicellulaires (*Mortierella alpina* et *Cryptocodium cohnii*).

Le profil des acides aminés est très proche de celui du lait maternel. Les acides aminés indispensables, notamment, constituent environ 50% du total des acides aminés dans des proportions voisines de celles du lait maternel. La spécification de chaque acide aminé est donnée de façon précise en annexe du dossier.

Les teneurs en vitamines, minéraux et oligoéléments sont conformes à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (dans son annexe 1 donnant les valeurs pour les aliments complets destinés aux nourrissons).

### Acceptabilité et efficacité du produit

Une première étude multicentrique prospective randomisée a évalué la tolérance et la sécurité du produit. Le groupe contrôle recevait une préparation ne différant que par la fraction protéique, constituée par un hydrolysât poussé de caséine. Cent soixante-cinq enfants sains, nés à terme et non nourris au sein ont été inclus et ont reçu de façon exclusive une des deux préparations pendant une durée maximale de 4 mois. En fin d'étude, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en terme de croissance staturo-pondérale, ni d'effets indésirables, notamment digestifs. Les concentrations plasmatiques de certains acides aminés indispensables (leucine, isoleucine, phénylalanine, tyrosine, thréonine et tryptophane) étaient significativement supérieures dans le groupe ayant reçu le produit testé. Globalement, dans ce groupe, les concentrations plasmatiques des acides aminés indispensables étaient également supérieures ou comparables aux valeurs publiées chez les nourrissons allaités.

La seconde étude a évalué l'hypoallergénicité du produit chez des enfants ayant une allergie documentée aux protéines du lait de vache. Une épreuve de provocation contrôlée en double aveugle a été effectuée chez 29 enfants allergiques âgés de moins de 10 ans. Le produit contrôle était une préparation à base d'acides aminés déjà commercialisée. Cette épreuve de provocation contrôlée a été complétée par une épreuve de provocation ouverte. Ces deux épreuves se sont révélées négatives.

Les données de la littérature et des essais cliniques présentés par le pétitionnaire confirment que le produit est hypoallergénique, adapté aux enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache résistante aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées. Dans ces situations, le produit est adapté à l'alimentation particulière des jeunes enfants et des nourrissons dès la naissance s'ils ne sont pas allaités.

### Allégations

Le pétitionnaire revendique l'allégation suivante : le produit « est une formule hypoallergénique à base d'acides aminés destinés à l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants souffrant d'allergies sévères aux protéines de lait de vache et d'intolérances alimentaires multiples ainsi qu'aux préparations à base de protéines obtenues par hydrolyse extensive. »

L'Afssa souligne qu'il existe une ambiguïté sur le mot « sévère ». Si on entend par sévère la persistance d'une réactivité aux résidus peptidiques présents dans les préparations à base

de protéines de lait de vache très hydrolysées, le terme pourrait être accepté. Cependant, ce terme est généralement utilisé pour désigner les formes d'allergie responsables de ralentissement de la croissance, d'entéropathie sévère avec hypoalbuminémie, de carence martiale ou de manifestations anaphylactiques. Or, même si certaines revues d'experts ou lignes directrices récentes proposent dans ces situations d'utiliser en première intention une préparation à base d'acides aminés, ces mêmes experts précisent qu'il n'existe pas de donnée scientifique objective pour appuyer cette recommandation (Hill et al., 2007; Vandenplas et al., 2007). C'est pourquoi, à l'heure actuelle, les recommandations des sociétés savantes comme l'American Academy of Pediatrics (2000) limitent les indications des préparations à base d'acides aminés aux enfants qui ne peuvent pas être allaités et qui conservent des symptômes allergiques lorsqu'ils sont nourris avec des préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées (Host et al., 1999).

Par ailleurs, le produit est destiné aux jeunes enfants en cas d'intolérances alimentaires multiples. Des études ont montré que, chez ces enfants, l'utilisation de préparations hypoallergéniques permettait d'obtenir une croissance normale. Cependant elles n'ont pas montré une meilleure efficacité des préparations à base d'acides aminés par rapport aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées lorsque ces dernières sont tolérées (Sicherer et al., 2001; Isolauri et al., 1995).

Ainsi, cette allégation, sans être inexacte, est ambiguë et peut suggérer aux prescripteurs que cette préparation à base d'acides aminés est supérieure aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées, lorsque celles-ci sont tolérées, chez les enfants souffrant de formes sévères d'allergie aux protéines du lait de vache ou de polyallergies alimentaires, ce qui n'est pas démontré.

### Etiquetage

L'étiquetage est conforme à la directive européenne 1999/21.

Il faudrait toutefois corriger l'acide  $\alpha$ -linoléique improprement nommé « linoléique ». De plus, l'intitulé « protéines » n'est pas approprié à ce produit qui ne contient pas de protéines. Le terme « équivalent protéique » conviendrait mieux.

Les allégations indiquées sur l'étiquetage doivent être modifiées au regard des remarques exposées dans le paragraphe précédent. L'Afssa considère que les mentions suivantes sont plus appropriées :

« Le produit est une préparation hypoallergénique destinée aux enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache, résistante aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées. Dans ces situations, le produit est adapté à l'alimentation particulière des jeunes enfants, et des nourrissons s'ils ne sont pas allaités. »

### Conclusion

L'Afssa estime que le produit est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales dont la composition est adéquate pour alimenter les nourrissons et enfants en bas âge allergiques aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées, en l'absence d'allaitement maternel. Cependant, les termes « allergies sévères » et « intolérances alimentaires multiples » employés par le pétitionnaire dans ses allégations sont imprécis et vont au-delà des données scientifiques prouvées. Ils pourraient ainsi conduire à une utilisation non justifiée du produit. Les indications et allégations suivantes seraient plus appropriées : « Préparation hypoallergénique destinée aux enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache ou une polyallergie alimentaire résistantes aux préparations à base de protéines de lait de vache très hydrolysées. Dans ces situations, le produit est adapté à l'alimentation particulière des jeunes enfants et des nourrissons dès la naissance s'ils ne sont pas allaités. »

### Références

- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition (2000). Hypoallergenic infant formulas, *Pediatrics*, **106**, 346-9.
- de Boissieu, D., Matarazzo, P. & Dupont, C. (1997) Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula, *J Pediatr*, **131**, 744-7.

- de Boissieu, D. & Dupont, C. (2002) Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula, *J Pediatr*, **141**, 271-3.
- Hill, D. J., Murch, S. H., Rafferty, K., Wallis, P. & Green, C. J. (2007) The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review, *Clin Exp Allergy*, **37**, 808-22.
- Host, A. (1997) Cow's milk allergy, *J R Soc Med*, **90 Suppl 30**, 34-9.
- Host, A. & Halken, S. (2004) Hypoallergenic formulas--when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication!, *Allergy*, **59 Suppl 78**, 45-52.
- Host, A., Koletzko, B., Dreborg, S., Muraro, A., Wahn, U., Aggett, P., Bresson, J. L., Hernell, O., Lafeber, H., Michaelsen, K. F., Micheli, J. L., Rigo, J., Weaver, L., Heymans, H., Strobel, S. & Vandenplas, Y. (1999) 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*, **81**, 80-4.
- Isolauri, E., Sutas, Y., Makinen-Kiljunen, S., Oja, S. S., Isosomppi, R. & Turjanmaa, K. (1995) Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy, *J Pediatr*, **127**, 550-7.
- Moneret-Vautrin, D. A., Hatahet, R. and Kanny, G. (2001) Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait, *Arch Pediatr*, **8**, 1348-57.
- Sicherer, S. H., Noone, S. A., Koerner, C. B., Christie, L., Burks, A. W. & Sampson, H. A. (2001) Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities, *J Pediatr*, **138**, 688-93.
- Vandenplas, Y., Koletzko, S., Isolauri, E., Hill, D., Oranje, A. P., Brueton, M., Staiano, A. & Dupont, C. (2007) Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants, *Arch Dis Child*, **92**, 902-8.

**Mots clés :**

préparations pour nourrissons, fins médicales spéciales (FMS), allergies aux protéines de lait

**La Directrice Générale  
Pascale BRIAND**