

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 31 janvier 2014

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation de l'allégation 'hypoallergénique' figurant sur une préparation pour nourrissons

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 2 avril 2013 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : « évaluation de l'allégation 'hypoallergénique' figurant sur une préparation pour nourrissons ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande concerne une préparation infantile destinée aux nourrissons à risque d'allergie, formulée à partir de lait de vache. Il s'agit d'évaluer les éléments scientifiques à l'appui de l'allégation « hypoallergénique » (réduction du risque d'allergie aux protéines du lait) figurant sur cette préparation.

D'un point de vue réglementaire, ce produit est encadré par les textes suivants :

- Règlement UE n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas-âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale ;
- Directive 2006/141 modifiée de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite ;
- Arrêté du 11 avril 2008 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise » (2003).

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 14 novembre 2013, sur la base des rapports de 2 rapporteurs.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Composition du produit

Le produit est continent, pour 100 mL de lait reconstitué :

- 1,6 g de protéines ;
- 3,59 g de lipides dont 20,7 mg d'EPA + DHA (soit 0,6 % des acides gras totaux), 759 mg d'acide linoléique (soit 21 %) et 70,38 % d'acide linoléique (soit 2 %) ;
- 7,87 g de glucides ;
- des vitamines et minéraux ;
- des émulsifiants.

Les protéines sont représentées par 40 % de caséines et 60% de protéines du lactosérum. Le produit contient également des acides aminés libres et dérivés: choline, phénylalanine, carnitine, taurine, et tyrosine.

Les glucides sont apportés par le lactose utilisé pour améliorer l'acceptabilité du produit et des maltodextrines, pour en assurer la stabilité.

Les lipides sont d'origine végétale (apporté par des huiles de soja, palme et coprah). Le détail de la composition en acides gras du produit est fourni et les valeurs sont conformes aux exigences réglementaires.

Le CES note que l'étiquetage indique un produit composé de matières grasses végétales et d'huile de poisson. De même, les fiches techniques indiquent la présence d'huile de poisson. Il conviendrait donc que le pétitionnaire précise l'origine de toutes les matières grasses présentes dans le produit.

3.2 Population cible

Le produit est destiné aux nourrissons à risque d'allergie, de la naissance à l'âge de 12 mois, à défaut d'allaitement maternel. Le pétitionnaire précise qu'il ne convient pas aux enfants présentant une allergie avérée aux protéines de lait de vache. Cette précision est également indiquée sur l'étiquetage, conformément à la réglementation.

Le CES estime que la population ciblée par le produit est bien décrite.

3.3 Allégation revendiquée

Selon le pétitionnaire, le produit permet de « réduire l'apparition des phénomènes allergiques potentiels après ingestion du produit par le nourrisson présentant des antécédents allergiques familiaux ».

Selon la directive 2006-141 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, une allégation relative à la réduction du risque d'allergie aux protéines de lait peut être revendiquée si les conditions suivantes sont vérifiées :

- « des données objectives et vérifiées scientifiquement comme preuves des propriétés alléguées sont disponibles ;
- la composition en protéines du produit est conforme aux seuils définis par la directive pour les préparations à base d'hydrolysats de protéines et la quantité de protéines immunoréactives mesurée à l'aide de méthodes généralement acceptées est inférieure à 1 % des substances contenant de l'azote dans le produit ;
- une indication précisant que le produit ne doit pas être consommé par des nourrissons allergiques aux protéines intactes qui sont à la base de la préparation figure sur l'étiquette, à moins que des essais cliniques démontrent que le produit est toléré par plus de 90 % des nourrissons (en tenant compte de l'intervalle de confiance à 95 % autour de l'estimation de la tolérance) souffrant d'hypersensibilité aux protéines qui sont à la base de l'hydrolysats ;

- le produit administré par voie orale ne provoque pas de réaction de sensibilisation chez des animaux auxquels les protéines intactes qui sont à la base de la préparation ont été administrées. »

Analyse des éléments à l'appui des propriétés alléguées

Le pétitionnaire présente un état des lieux des connaissances sur les méthodes existantes pour diminuer le pouvoir allergène du lait de vache.

Il affirme que la réaction immunologique est moindre lorsque les protéines natives du lait de vache sont hydrolysées. Par ailleurs, il estime que l'action combinée de l'hydrolyse enzymatique et du traitement thermique réduit davantage le poids moléculaire des protéines et leur caractère allergisant.

Le pétitionnaire présente des données montrant l'intérêt des formules hypoallergéniques dans la prévention de l'allergie chez les enfants à risque allergique (Tsai et al, 1991 ; Willems et al., 1993 ; Osborne & Sinn, 2006). Le pétitionnaire présente également des données comparant des préparations totalement hydrolysées avec des préparations partiellement hydrolysées et montrant la meilleure efficacité des préparations totalement hydrolysées pour réduire le risque d'allergie (Oldaeus et al., 1997 ; Halcken et al., 2000).

Le CES note que le pétitionnaire s'appuie sur une bibliographie ancienne pour montrer l'intérêt des hydrolysats de protéines de lait de vache dans la réduction du risque d'allergies. Cette littérature a évolué depuis. En effet, par exemple, une méta-analyse réalisée sur 15 études cliniques, montre qu'il n'y a pas de différence entre des préparations partiellement et totalement hydrolysées (Szajewska and Horvath, 2010) quant à la diminution du risque d'allergie.

Concernant la comparaison avec les préparations partiellement hydrolysées, le CES relève que le pétitionnaire se base sur des données qui montrent l'intérêt mais pas la meilleure efficacité de l'hydrolyse totale.

Composition en protéines du produit

La teneur en protéines hydrolysées du produit est de 2,28 g/100 kcal, conformément à la réglementation. Ces protéines sont des protéines du lait de vache totalement hydrolysées.

L'aminogramme du produit est fourni, la teneur en chaque acide aminé est conforme aux exigences réglementaires.

Les protéines immunoréactives ont été quantifiées dans le produit à l'aide de la méthode ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage d'immunoabsorption par enzyme liée) et caractérisées par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Les résultats du test ELISA montrent la présence de $8,5 \cdot 10^{-5}$ g de protéines immunoréactives pour 1 g d'hydrolysat de protéines, ou 0,00115 % pour un taux d'incorporation de 13,585 %, ce qui est conforme aux exigences réglementaires.

Sur le profil HPLC de l'hydrolysat, la distribution des peptides montre que le produit contient plus de 80% de peptides d'un poids moléculaire inférieur à 1500 Da.

Le CES estime que le test ELISA pour déterminer la quantité de protéines immunoréactives est pertinent et que les quantités mesurées sont conformes à la réglementation. Toutefois, la méthode utilisée est insuffisamment détaillée (notamment pour ce qui concerne la nature exacte du test, la spécificité et sensibilité des anticorps utilisés, les limites de détection et de quantification du test).

Le CES note que, comme la distribution des poids moléculaires s'arrête à 10 kDa sur le profil HPLC, cette méthode ne peut pas rendre compte de l'absence de protéines de plus haut poids moléculaire. Ces résultats ne permettent donc pas d'affirmer que « 100% des protéines » ont été hydrolysées, comme cela est indiqué sur l'étiquetage.

Etude réalisée avec le produit chez l'animal

Le pétitionnaire présente les résultats d'une étude d'hypoallergénicité réalisée avec le produit sur des souris réparties en 3 groupes de 10 animaux : lait de vache, lait hypoallergénique et témoin.

Les souris ont ensuite été sensibilisées par voie parentérales aux protéines du lait de vache. Vingt et un jour après la sensibilisation, les souris ont reçu par gavage des protéines intactes du lait de vache ou l'hydrolysate ou le solvant. L'évolution clinique a été suivie pendant 2 heures et les animaux ont été sacrifiés pour réaliser diverses mesures à l'échelle tissulaire.

Selon le pétitionnaire, l'ensemble des paramètres étudiés (suivi clinique, dosage des immunoglobines E sériques et des cytokines tissulaires, scores cliniques d'anaphylaxie) permettent de conclure à une bonne tolérance du produit chez des souris allergiques au lait de vache.

Le CES note que cette étude est satisfaisante au niveau statistique en terme de nombre d'animaux. Le CES estime que le protocole permet seulement d'évaluer la capacité de l'hydrolysate à déclencher la réaction allergique, mais pas son pouvoir sensibilisant.

Le CES relève également quelques imprécisions quant aux résultats et à leur interprétation :

- la méthode utilisée pour comparer les scores n'est pas claire ;
- les annexes suggèrent qu'il y avait des données manquantes dans chaque groupe, tandis qu'il n'y est pas fait référence dans le rapport.

En outre, le CES note que les dosages de cytokines tissulaires ne diffèrent pas entre les groupes, sauf pour la concentration d'interleukine-5 dans l'intestin grêle.

Enfin, les paramètres mesurés sont insuffisants pour affirmer la tolérance du produit. En effet, il manque notamment des mesures de la concentration d'histamine dans le sang, de l'activité respiratoire et de la température rectale après le challenge, ou encore de la perméabilité intestinale.

3.4 Conclusion du CES

Au total, le CES relève de nombreuses limites aux éléments qui sont présentés dans ce dossier :

- la notion d'hypoallergénicité des hydrolysats de protéines est fondée sur une littérature trop ancienne qui rend mal compte de l'état actuel des connaissances sur le sujet;
- la caractérisation des protéines immunoréactives du produit est incomplète ;
- les paramètres mesurés dans l'étude réalisée avec le produit sur un modèle murin de sensibilisation aux protéines du lait de vache sont insuffisants pour affirmer la tolérance du produit.

En outre, le CES rappelle, en accord avec l'autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments (Efsa) et la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (Espghan), que l'efficacité clinique chez l'enfant demeure le critère capital pour évaluer les effets d'un produit sur la santé.

Le CES considère donc qu'il n'y a pas assez d'éléments pour qualifier d'« hypoallergénique » cette préparation pour nourrisson.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES nutrition humaine.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ; nourrisson ; allégation ; protéine ; allergie

BIBLIOGRAPHIE

Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Høst A (2000) Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 11(3):149-61.

Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NI (1997) Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 77(1):4-10.

Osborn DA, Sinn J (2006) Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 18;(4):CD003664.

Szajewska H and Horvath A (2010) Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 26, 423-37.

Tsai YT, Chou CC, Hsieh KH (1991) The effect of hypoallergenic formula on the occurrence of allergic diseases in high risk infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 32(3):137-44.

Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G (1993) Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy* 71(2):147-50.