

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 mars 2014

AVIS

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

**relatif à des compléments d'information
relatifs à une demande d'évaluation des justificatifs d'emploi concernant une préparation
pour nourrissons intolérants aux protéines de lait de vache à base d'hydrolysate de
protéines de riz présentée comme un aliment diététique destiné à des fins médicales
spéciales**

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 5 juin 2013 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'évaluation des justificatifs d'emploi concernant une préparation pour nourrissons intolérants aux protéines de lait de vache à base d'hydrolysate de protéines de riz présentée comme un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est une préparation pour nourrisson de protéines de riz partiellement hydrolysées destinée aux nourrissons de la naissance à 12 mois intolérants aux protéines de lait de vache.

Ces produits sont soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et aux dispositions de l'article 1^{er}, paragraphe 3b, de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et aux dispositions de l'arrêté du 11/04/2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux 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 (mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 30 janvier 2014, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par un expert rapporteur.

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 une préparation pour les nourrissons âgés de 0 à 12 mois à base de protéines de riz hydrolysées.

Pour 100 ml de produit reconstitué, cette préparation contient 69 kcal, 1,6 g de protéines (soit 9% de l'apport énergétique total (AET)) dont 27 mg de L-tryptophane et 76 mg de L-lysine, 3,6 g de lipides (soit 47% de l'AET) dont 0,6 g d'acide linoléique et 70 mg d'acide alpha-linolénique, 7,6 g de glucides (soit 44 % de l'AET) dont 5,3 g de lactose, 1,5 g d'amidon et 0,8 g de maltodextrines.

Le rapport acide linoléique/acide α -linoléique est de 8.

Le pétitionnaire présente les spécifications microbiologiques du produit.

Le pétitionnaire avance que les pré- et pro-biotiques pourraient améliorer le statut immunitaire des enfants, mais sans aucun élément de littérature scientifique à l'appui.

Le CES « Nutrition humaine » relève l'absence de précisions sur le procédé employé pour l'hydrolyse des protéines de riz.

Le CES « Nutrition humaine » considère que la présence de pré et pro-biotique et leurs éventuels effets sur le statut immunitaire ne sont pas justifiés.

3.2. Utilisation prévue

La préparation se présente commercialement sous forme de boîtes contenant 400 g de poudre à reconstituer (à raison d'une mesure pour 30 mL d'eau). Le pétitionnaire mentionne les indications de reconstitution nécessaire et de consommation usuelle en fonction de l'âge et du poids des nourrissons.

3.3. Etiquetage

Conformément à la réglementation, l'étiquetage du produit comporte les informations nutritionnelles suivantes :

- la valeur énergétique (en kilojoules et en kilocalories), la teneur en macronutriments énergétiques et en vitamines et minéraux (pour 100 g de poudre et pour 100 mL de produit reconstitué) ;
- des instructions concernant la préparation, la conservation et l'élimination du produit, avec mention des risques pour la santé résultant d'une préparation ou d'une conservation inappropriées ;
- une section intitulée « avis important » contient une mention relative à la supériorité de l'allaitement au sein.

3.4. Croissance des nourrissons

3.4.1. Etudes réalisées avec le produit du pétitionnaire

Le pétitionnaire ne présente aucune étude clinique réalisée spécifiquement avec ce produit.

3.4.2. Etudes réalisées avec d'autres préparations à base d'hydrolysats de protéines de riz

Le pétitionnaire présente une étude dans laquelle deux préparations ont été comparées, l'une à base de protéines de riz partiellement hydrolysées et l'autre à base de caséine de lait de vache non hydrolysée (Lasekan *et al.* 2006). Quarante-neuf nouveau-nés à terme en bonne santé ont reçu l'une des deux préparations après tirage au sort. Soixante-cinq ont achevé l'étude. Chaque enfant a été mesuré au début et après 2, 4, 8 et 16 semaines. La consommation de protéines dans le groupe recevant la préparation à base de riz a été nettement supérieure, de 13 à 40% selon l'âge, à celle du groupe recevant la préparation à base de caséine, ce qui est une conséquence attendue de l'importante différence de teneur en protéines des deux préparations et ne permet pas de comparer la croissance des deux groupes.

La deuxième étude, qui a été conduite chez 16 nourrissons âgés de 6 à 16 mois, présente des estimations numériquement différentes selon le mode d'alimentation, mais elles ne sont pas statistiquement différentes (D'Auria *et al.* 2003). La faible puissance statistique de cette étude ne permet pas d'exclure qu'il existe une différence sensible de croissance des enfants selon qu'ils consomment une préparation à base de soja ou une préparation à base d'hydrolysats de protéines de riz.

La troisième étude a inclus 58 enfants présentant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) et 30 enfants sans APLV (constituant le groupe témoin). Parmi les enfants avec APLV, 15 ont reçu une préparation à base d'hydrolysats de protéines de riz, 17 une préparation à base de protéines de soja et 26 une préparation contenant un hydrolysats poussé de caséine. Les types de préparations n'ont pas été attribués par tirage au sort, mais selon l'âge, les symptômes et les résultats des tests d'allergie. L'âge moyen d'entrée dans l'étude était d'environ 3 mois (mais on ne connaît pas la distribution) et les enfants ont été suivis pendant environ 2 ans. Le poids corporel a été mesuré à l'entrée dans l'étude, puis tous les 3 mois la première année, et tous les 6 mois la seconde. Le Z-score du poids pour l'âge des enfants recevant l'hydrolysats de protéines de riz était significativement plus faible que celui du groupe témoin au cours des périodes 9-12 et 12-18 mois (Savino *et al.* 2005). Cette étude ne rapporte pas les données de Z-score du poids pour la taille.

Le pétitionnaire présente ensuite l'étude d'Agostoni *et al.* (2007), dans laquelle 160 nourrissons atteints d'APLV ont été inclus. L'âge au diagnostic variait de 3 à 6 mois. Le groupe de référence est composé de 32 nourrissons sous allaitement maternel exclusif. Cent huit nourrissons ont été tirés au sort pour recevoir une préparation à base de soja (n = 32), d'un hydrolysats de protéines de riz (n = 30) ou d'un hydrolysats de caséine (n = 31). Le pétitionnaire précise que l'utilisation d'hydrolysats de caséine et d'hydrolysats de protéines de riz ont induit un meilleur Z-score du poids pour l'âge par rapport à la formule à base de protéines de soja.

La dernière étude présentée, dans laquelle 92 nourrissons ayant entre 1 et 10 mois à l'inclusion et ayant une APLV recevaient une préparation à base de protéines du lait de vache fortement hydrolysées ou un hydrolysats de protéines de riz, attribués par tirage au sort. Quarante-neuf enfants ont achevé l'étude et ont été étudiés à 3 et 6 mois après l'inclusion, puis aux âges de 12, 18 et 24 mois (Reche *et al.* 2010).

Le CES « Nutrition humaine » indique que l'effectif est faible au regard de la variabilité inter-individuelle pour pouvoir statistiquement mettre en évidence d'éventuelles différences non négligeables de croissance. Ainsi, les données de cette étude ne permettent pas de conclure que la croissance des enfants nourris avec l'hydrolysats à base de protéines de riz est similaire à celle des enfants qui ont reçu l'hydrolysats à base de protéines de lait de vache.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les données actuellement disponibles ne reposent pas sur des études faites avec le produit du pétitionnaire et sont donc insuffisantes pour conclure que cette préparation à base d'hydrolysats de protéines de riz permet d'assurer une croissance des nourrissons et des enfants en bas âge qui soit similaire à celle permise par un hydrolysats à base de protéines de lait de vache ou le lait maternel.

3.5. Allergénicité

Sur le plan du risque allergique, l'étude de Fiocchi *et al.* (2006) a montré que 6 enfants sur 99 atteints d'APLV avaient des réactions cliniques IgE-dépendantes (des IgE spécifiques anti-protéines de riz ayant été retrouvées) suite à la consommation d'une préparation à base de riz. L'étude de Fiocchi *et al.* (2003) montre que deux enfants présentant une APLV ont eu un test de provocation cutanée positif après consommation d'une formule à base de protéine de riz hydrolysée.

Le CES « Nutrition humaine » considère acceptables les arguments du pétitionnaire concernant l'allergénicité de son produit. Ce produit peut être considéré comme étant hypo-allergénique.

3.6. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » demande que le procédé employé pour l'hydrolyse des protéines de riz soit détaillé.

Le CES « Nutrition humaine » considère insuffisante l'argumentation justifiant la présence de pré- et pro-biotique pour améliorer le statut immunitaire des nourrissons.

Le CES « Nutrition humaine » considère que ce produit peut être qualifié d'hypo-allergénique.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les données actuellement disponibles ne reposent pas sur des études réalisées avec le produit du pétitionnaire et sont donc insuffisantes pour conclure que cette préparation à base d'hydrolysate de protéines de riz permet d'assurer une croissance des nourrissons et des enfants en bas âge qui soit similaire à celle permise par un hydrolysate à base de protéines de lait de vache ou le lait maternel. Cependant, puisque le produit du pétitionnaire respecte les dispositions réglementaires, le CES « Nutrition humaine » considère qu'il peut être acceptable chez les nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache et ne tolérant pas des préparations hypoallergéniques ayant une efficacité démontrée sur la croissance.

Au-delà du cas particulier du produit du pétitionnaire, le CES « Nutrition humaine » estime que la démonstration de l'intérêt nutritionnel et de la sécurité des préparations pour nourrissons et enfants en bas âges devrait être apportée par des résultats probants issus d'études réalisées avec ces produits. Il convient de prendre en compte à ce titre les recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) et les lignes directrices de l'Agence (Afssa, 2006).

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

Lait infantile, riz, allergie, APLV, nourrissons.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2006) Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels relatifs aux denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants en bas âge.

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2005sa0325.pdf>

Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D'Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. (2007) Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatric Allergy Immunology* 11:1-8.

Berni Canani R., Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Troncone R. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. *The Journal of Pediatrics*, 2013, 163 (3): 771-777.

Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, Marseglia GL, Pittschieler K, Tripodi S, Troncone R, Ranzini C. (2006) A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study, *Clin Exp Allergy*. 36(3): 311-6.

Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, Johnston S, Martín-Esteban M. (2010) 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*. 21: 577-585.