

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 11 juillet 2019

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation de justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels, en cas d'allergies aux protéines de lait de vache et/ou d'intolérances alimentaires multiples résistantes aux préparations à base de protéines très hydrolysées, des nourrissons dès la naissance et des jeunes enfants jusqu'à trois ans.

Le présent document est un extrait de l'avis du 11 juillet 2019, après suppression des parties confidentielles qui relèvent du secret des affaires, non publiables.

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 20 avril 2016 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels, en cas d'allergies aux protéines de lait de vache et/ou d'intolérances alimentaires multiples résistantes aux préparations à base de protéines très hydrolysées, des nourrissons dès la naissance et des jeunes enfants jusqu'à trois ans ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Cette DADFMS est soumise aux dispositions réglementaires de la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, du décret 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, modifié par l'arrêté du 11 avril 2008 et par l'arrêté du 9 mai 2014 relatifs aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite.

Ce produit, lorsque destiné à des nourrissons âgés de 0 à 6 mois, appartient à la catégorie des « aliments complets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, s'ils sont utilisés conformément aux instructions des fabricants, peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés », conformément au paragraphe 3b de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Lorsque destiné à jeunes enfants de plus de 6 mois, il appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au paragraphe 3c de de l'article 1^{er} de ce même arrêté, en raison de son utilisation dans le cadre d'un régime alimentaire diversifié.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs lors de la séance du 5 décembre 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 9 mai 2019.

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 publiques d'intérêts (DPI) des experts sont rendues publiques par l'intermédiaire du site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les recommandations françaises et européennes en la matière, notamment celles des sociétés savantes comme la Société française de pédiatrie ainsi que sur les avis de l'Efsa.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

3.1.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boîte de 400 g de poudre à reconstituer avec de l'eau adaptée aux nourrissons à raison d'une mesurette de 5 g pour 30 mL d'eau.

Un tableau présentant les quantités journalières recommandées est fourni à titre indicatif par le pétitionnaire qui précise que la durée de consommation du produit est fixée par prescription médicale.

Le CES ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

3.1.2. Population cible

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une pathologie fréquente dont la prévalence chez les nourrissons n'est toutefois pas évaluée en France. Les données

disponibles dans les pays européens pour les nourrissons jusqu'à un an suggèrent une prévalence comprise entre 2 et 7,5 %, lorsqu'elle est estimée par des questionnaires remplis par les parents, et entre 1 et 2,5 %, lorsqu'elle est diagnostiquée par un test de provocation orale. Les symptômes allergiques sont majoritairement d'ordre digestifs, cutanés et respiratoires. En cas d'APLV, l'allaitement maternel, s'il est encore possible, est la meilleure solution. En cas d'impossibilité d'allaitement, le lait est remplacé par un substitut dont les protéines ont subi une hydrolyse poussée et qui doit apporter à l'enfant les éléments nécessaires à sa croissance et à son développement. Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache ont des symptômes qui persistent malgré l'administration de ce type de préparations (Koletzko *et al.* 2012). Cette persistance des symptômes est un des critères caractérisant une allergie « sévère » aux protéines de lait de vache.

Constitué d'acides aminés libres pour sa fraction protidique, le produit s'adresse aux nourrissons et jeunes enfants atteints d'une allergie sévère aux protéines de lait de vache. La Société française de pédiatrie indique en effet dans son avis concernant la prise en charge de l'APLV que les préparations infantiles à base d'acides aminés libres peuvent être utilisées après l'échec des préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines mais aussi, en première intention, en cas d'anaphylaxie, d'œso-gastro-entéropathie à éosinophiles, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, qui sont des marqueurs d'une APLV sévère (Dupont *et al.* 2011).

Le produit s'adresse aussi aux nourrissons et jeunes enfants atteints d'allergies multiples aux protéines alimentaires pour lesquels la prise de préparations infantiles constituées d'acides aminés libres est également indiquée.

Le CES informe que le terme « eHFs » utilisé par le pétitionnaire dans son dossier signifie « extensively hydrolysed formulas ». Celui-ci le traduit par « à base de protéines très hydrolysées ». Dans ce document, les termes « à base d'hydrolysat poussé de protéines de lait de vache » ont été préférés et seront donc employés.

Le CES rappelle que l'allaitement maternel reste conseillé pour les enfants atteints d'APLV (parfois avec éviction des protéines de lait de vache chez la mère en cas d'allergie sévère) et que l'utilisation du produit du pétitionnaire peut se faire en complément d'un allaitement maternel.

3.2. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.2.1. Composition nutritionnelle

Le pétitionnaire fournit une liste des ingrédients indiquant que le produit est composé de maltodextrines, d'huiles végétales (palme, colza, tournesol, coprah), d'épaississants (pectines, gomme xanthane), d'émulsifiants, d'acides aminés libres, d'huiles issues de micro-algues, de vitamines et minéraux, d'inositol, de choline, de carnitine et de substances à caractère antioxydant.

Un tableau précisant les compositions nutritionnelles du produit pour 100 g de poudre, 100 mL ou 100 kcal de préparation reconstituée est fourni par le pétitionnaire.

Une fois reconstitué, le produit apporte 72 kcal pour 100 mL ce qui dépasse légèrement la limite supérieure de l'arrêté du 11 avril 2008 (70 kcal/100 mL). Le pétitionnaire justifie ce léger dépassement par la nécessité d'apporter plus d'énergie à ces enfants présentant fréquemment un infléchissement de la courbe pondérale.

Le CES considère que ce dépassement ne présente pas de risque d'effet indésirable.

Le produit reconstitué apporte 2,6 g d'équivalents protéiques pour 100 kcal. Il s'agit d'acides aminés libres. Il n'existe pas de repères quantitatifs réglementaires pour les teneurs en équivalents protéiques pour les préparations infantiles à base d'acides aminés mais l'arrêté du 11 avril 2008 prévoit, pour les préparations pour nourrissons à base d'hydrolysat de protéines, un minimum de 1,8 g et un maximum de 3 g pour 100 kcal de produit reconstitué. Le profil en acides aminés du produit est conforme aux exigences de l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite avec, pour tous les acides aminés indispensables, des teneurs exprimées en mg / 100 mL supérieures à celles présentes dans le lait maternel.

Le produit reconstitué apporte 4,5 g de lipides pour 100 kcal, conformément aux exigences de l'arrêté du 11 avril 2008. Le pétitionnaire déclare que la fraction lipidique exclut les lipides provenant de poissons et de soja afin d'assurer la tolérance du produit par les nourrissons atteints d'allergies alimentaires multiples. La fraction lipidique est constituée d'un mélange d'huiles végétales que sont les huiles de palme, de colza, de tournesol et de coprah ainsi que d'huiles issues d'organismes unicellulaires comme sources d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne.

Le produit reconstitué apporte 11,8 g de glucides pour 100 kcal conformément aux exigences de l'arrêté du 11 avril 2008. Le pétitionnaire déclare que le lactose a été exclu de la fraction glucidique du produit afin d'éviter toute source possible de contamination par des protéines de lait de vache. La fraction glucidique est composée de maltodextrines et d'amidon.

Après reconstitution, le produit contient 4,5 g/L de fibres alimentaires, sous la forme de pectine et de gomme xanthane connues pour être des épaississants. L'usage de la pectine est autorisé dans les DADFMS destinées aux nourrissons avec une limite d'incorporation de 5 g/L et aucun effet indésirable attribuable à la pectine n'a été relevé dans quatre études réalisées chez des nourrissons recevant des préparations infantiles contenant de la pectine à des niveaux d'incorporation supérieurs à celui du présent produit (EFSA 2017a). L'utilisation de gomme xanthane est, quant à elle, autorisée dans les DADFMS destinées aux nourrissons avec une limite d'incorporation de 1,2 g/L. Dans une réévaluation récente de la sécurité de cet additif, l'Efsa rapporte que la consommation de gomme xanthane jusqu'à la dose de 1,5 g/L est bien tolérée et n'affecte pas l'absorption minérale, le bilan protéique et la croissance (EFSA 2017b).

Le produit contient également de l'inositol (5,2 mg/100 kcal), de la choline (12,5 mg/100 kcal), de la carnitine (1,7 mg/100 kcal) et de la taurine (9,2 mg/100 kcal) conformément à l'arrêté du 11 avril 2008.

L'osmolarité du produit reconstitué dans les conditions d'usage est de 318 mosm/L.

Le CES n'émet pas de remarques concernant la composition nutritionnelle du produit jugée conforme à la réglementation en vigueur et adaptée à la population cible.

3.2.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Les teneurs en vitamines et minéraux du produit sont conformes aux exigences de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Le CES ne fait pas de remarques sur ce point.

3.2.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire fournit la comparaison de la composition nutritionnelle de son produit avec deux autres préparations à base d'acides aminés libres déjà en vente en France. Pour la plupart des nutriments, les teneurs des trois produits sont proches. Le produit du pétitionnaire est cependant le seul à contenir des fibres.

Le CES ne fait pas de remarques sur ce point.

3.2.4. Justification des doses utilisées et des éventuels dépassements des limites supérieures réglementaires et de sécurité

Le pétitionnaire fournit les résultats de calculs de rations alimentaires pour des enfants âgés de 5 à 12 mois et de 1 à 3 ans consommant le produit en plus d'aliments courants ou spécifiquement destinés à des nourrissons ou enfants en bas âge, dans le cadre de la diversification alimentaire. Il décrit de façon détaillée les menus utilisés pour les simulations pour ces deux tranches d'âge. Ces simulations ont été également réalisées avec les deux préparations à base d'acides aminés libres auxquelles le produit a été comparé. Les résultats de ces simulations ne font apparaître aucun dépassement des limites supérieures de sécurité, lorsqu'elles existent, et montrent des apports proches des recommandations pour les tranches d'âge considérées.

Le CES ne fait pas de remarques sur ce point.

3.2.5. Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire fournit la description détaillée d'une étude clinique multicentrique, randomisée et contrôlée, réalisée avec le produit en double insu. Il indique que l'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du produit comparativement à la préparation à base d'acides aminés libres la plus ancienne sur le marché et dont l'efficacité clinique et la tolérance ont été bien attestées par la littérature.

Afin de ne sélectionner que les nourrissons et jeunes enfants ayant une APLV sévère résistante aux hydrolysats poussés de protéines de lait de vache, l'échantillon était constitué de 86 nourrissons et enfants de moins de 18 mois souffrant toujours de symptômes allergiques d'APLV deux semaines au moins après avoir suivi un régime d'éviction incluant le recours à des préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines. Cette étude a fait l'objet de deux publications (Dupont *et al.* 2014, Dupont *et al.* 2015).

Le diagnostic d'APLV était avéré par un résultat positif à un test de provocation orale en double insu contrôlé contre placebo réalisé dans les deux mois après l'entrée dans l'étude, sauf si le diagnostic avait déjà été établi par un prick-test ou un dosage d'immunoglobulines E spécifiques. Les enfants étaient soumis à nouveau à un prick-test et à une prise de sang pour rechercher des paramètres d'allergie. La population d'étude s'est ainsi réduite à 75 nourrissons et enfants en bas âge de 6,2 mois d'âge moyen (+/- 4,3 mois).

L'étude comportait deux périodes : pendant les trois premiers mois de l'étude, les enfants recevaient, selon une répartition au hasard, le produit du pétitionnaire (n = 42) ou le produit témoin (n = 33). Au terme de ces trois mois, une période supplémentaire de trois mois d'alimentation avec uniquement la préparation du pétitionnaire « en ouvert » était proposée aux parents (67 enfants ont ainsi continué l'étude). À chaque visite (c'est-à-dire à l'inclusion,

après un mois, trois mois et six mois), le pédiatre consignait la présence des symptômes d'APLV (symptômes cutanés, respiratoires et digestifs) et leur évolution, les signes d'irritabilité, la durée des pleurs, la durée et la qualité du sommeil (de nuit et de jour) ainsi que les mesures anthropométriques (poids, taille mesurée en position couchée et périmètre crânien).

Le CES souligne que l'étude n'a pas été conçue comme une étude comparative. En effet, le calcul de l'effectif n'a pas été réalisé dans un objectif de comparaison mais dans celui de montrer une éventuelle tolérance satisfaisante du produit.

Il s'agit donc d'une étude de tolérance, de sécurité et de suivi de résolution du symptôme dominant d'APLV tel qu'estimé par le pédiatre au moment de l'entrée dans l'étude. D'ailleurs, la plupart des comparaisons réalisées ne sont pas faites entre les deux groupes mais, pour chaque groupe, entre l'entrée dans l'étude et un, puis trois, mois après. De plus, le fait que les symptômes allergiques impliquant des IgE (urticaire, asthme, œdème par exemple) et ceux n'en impliquant pas (notamment des selles peu consistantes, des pleurs diurnes fréquents ou des régurgitations) soient traités de la même manière complique l'interprétation des résultats.

La tolérance du produit, définie comme l'absence de symptômes d'allergie nécessitant l'arrêt du protocole au cours du premier mois, est observée chez 100 % des enfants avec diagnostic d'APLV confirmé et recevant le produit du pétitionnaire.

Concernant l'efficacité, le symptôme principal en lien avec l'APLV rapporté par le médecin au moment de l'inclusion a disparu chez 61,9 % des sujets recevant le produit du pétitionnaire au bout d'un mois. Après trois mois, la disparition complète de ce symptôme principal est observée chez 76,2 % de ces mêmes sujets.

Le pétitionnaire fournit des données sur le suivi staturo-pondéral des sujets recevant le produit pendant trois ou six mois. Cependant, ces données ne permettent pas de conclure que le produit assure une croissance satisfaisante des enfants.

Le CES considère que cette étude indique que les enfants tolèrent le produit et que la majorité d'entre eux voient leurs principaux symptômes d'APLV se résorber dès un mois. Toutefois, l'étude est insuffisante pour conclure que le produit permet une croissance normale des enfants. Le CES souligne que l'acceptabilité du produit n'a pas été évaluée dans l'étude présentée par le pétitionnaire. L'acceptabilité des préparations à base d'acides aminés libres est pourtant souvent difficile chez les enfants auparavant allaités au sein de façon exclusive et qui révèlent des allergies lors de la diversification ou de l'introduction de préparations pour nourrissons ou de suite.

3.3. Données technologiques

3.3.1. Fiches techniques des ingrédients

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients employés dans la formule.

3.3.2. Stabilité des propriétés nutritionnelles

Le pétitionnaire indique que son produit peut être consommé jusqu'à 18 mois après sa fabrication, s'il est conservé dans un endroit propre et sec. Après ouverture de la boîte, la poudre doit être consommée dans les 3 semaines.

La durée de conservation de 18 mois a été déterminée du fait de la présence dans le produit d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC) que sont l'acide arachidonique (ARA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), dont l'absence notable d'oxydation est attestée par une étude de stabilité sur 18 mois à 20 °C.

Le pétitionnaire transmet des données de stabilité sur les matières premières que sont les huiles issues d'organismes cellulaires, sources d'ARA et de DHA dans le produit montrant qu'au cours d'une période de stockage de 12 mois à 4°C, les valeurs d'indice de peroxyde demeurent inférieures à 0,4 méqO₂/kg, confirmant l'absence d'oxydation de ces matières premières sur cette période.

Le CES ne fait pas de remarques sur ce point.

3.4. Projet d'étiquetage

Le dossier du pétitionnaire présente le projet d'étiquetage du produit. Sur la face du produit figurent en moyens caractères les mentions « hypoallergénique » et « efficacité prouvée scientifiquement ».

La mention d'hypoallergénicité correspond à la capacité d'un produit à réduire l'apparition d'une allergie. Ainsi, le CES considère que la mention d'hypoallergénicité induit une confusion pour ce produit qui est uniquement destiné aux enfants avec une APLV avérée. En revanche, une mention du type « convient aux nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache » serait convenable.

Le CES estime que la mention « efficacité prouvée scientifiquement » figurant sur l'étiquette est une allégation de santé générale qui n'est pas justifiée.

3.5. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

En conclusion, le CES estime que les mentions « hypoallergénique » et « efficacité scientifiquement prouvée » sont inappropriées.

Il conviendrait que le pétitionnaire rappelle que l'allaitement maternel reste conseillé pour ces enfants et que l'utilisation de son produit puisse se faire en complément d'un allaitement maternel partiel.

Le CES considère cependant que la composition du produit convient à la prise en charge des nourrissons ou enfants en bas âge présentant une allergie aux hydrolysats poussés de protéines, une allergie sévère aux protéines de lait de vache ou des allergies alimentaires multiples.

4. CONCLUSION 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 » et considère que le produit peut convenir à la prise en charge des nourrissons ou enfants en bas âge présentant une allergie aux hydrolysats poussés de protéines, une allergie sévère aux protéines de lait de vache ou des allergies alimentaires multiples.

MOTS-CLES

Nutrition, lait, allergie, protéines hydrolysées, acides aminés libres, préparation pour nourrissons, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

KEY WORDS

Nutrition, milk, allergy, hydrolyzed proteins, free amino acids, infant formula, food for special medical purposes.

BIBLIOGRAPHIE

- Dupont, C., J. P. Chouraqui, D. de Boissieu, A. Bocquet, J. L. Bresson, A. Briend, D. Darmaun, M. L. Frelut, J. Ghisolfi, J. P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, J. Rigo, M. Vidailhet, D. Turck et Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. 2011. "Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache." *Archives de Pédiatrie* 18 (1):79-94. doi: 10.1016/j.arcped.2010.08.029.
- Dupont, C., N. Kalach, P. Soulaines, E. Bradatan, A. Lachaux, F. Payot, F. de Blay, L. Guenard-Bilbault, R. Hatahet et S. Mulier. 2014. "A Thickened Amino-Acid Formula in Infants with Cow's Milk Allergy Failing to Respond to Protein Hydrolysate Formulas: A Randomized Double-Blind Trial." *Paediatr Drugs* 16 (6):513-522. doi: 10.1007/s40272-014-0097-x.
- Dupont, C., N. Kalach, P. Soulaines, E. Bradatan, A. Lachaux, F. Payot, F. De Blay, L. Guenard-Bilbault, R. Hatahet, S. Mulier, N. Kapel, A. J. Waligora-Dupriet et M. J. Butel. 2015. "Safety of a New Amino Acid Formula in Infants Allergic to Cow's Milk and Intolerant to Hydrolysates." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61 (4):456-463. doi: 10.1097/MPG.0000000000000803.
- EFSA. 2017a. "Re-evaluation of pectin (E 440i) and amidated pectin (E 440ii) as food additives." *Efsa journal* 15 ((7)):62. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4866.
- EFSA. 2017b. "Re-evaluation of xanthan gum (E 415) as a food additive." *Efsa journal* 15 ((7)):47. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4909.
- Koletzko, S., B. Niggemann, A. Arato, J. A. Dias, R. Heuschkel, S. Husby, M. L. Mearin, A. Papadopoulou, F. M. Ruemmele, A. Staiano, M. G. Schappi, Y. Vandenplas, Hepatology European Society of Pediatric Gastroenterology et Nutrition. 2012. "Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55 (2):221-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.