

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 19 juin 2017

AVIS

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

relatif à l'évaluation d'un soluté de réhydratation contenant la souche *Lactobacillus reuteri* Protectis et du zinc, pour la réhydratation des nourrissons et enfants en bas âge en cas de diarrhée et vomissements

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 7 avril 2014 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'emploi d'un soluté de réhydratation orale avec *Lactobacillus reuteris* Protectis® et zinc adapté pour la réhydratation des nourrissons et enfants en bas âge en cas de diarrhée et vomissements ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande concerne un soluté de réhydratation orale (SRO) pour la prise en charge nutritionnelle des pertes hydro-électrolytiques dues aux diarrhées et aux vomissements chez les nourrissons et les enfants en bas âge. Il s'agit d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) appartenant à la catégorie des « aliments incomplets d'un 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 peut pas constituer la seule source de l'alimentation », conformément au paragraphe 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

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

- la directive 2009/39/CE du 6 mai 2009 refondant la directive 89/398/CEE du 3 mai 1989 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière, transposée en droit français par le décret n°91-827 du 29 août 1991, précisé par l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- le règlement (CE) n°953/2009 du 13 octobre 2009, relatif aux substances qui peuvent être ajoutées pour but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière ;
- l'arrêté du 16 mai 2003 relatif à l'inscription des solutés de réhydratation orale au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

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 » sur la base de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, dont un rapporteur externe au CES. Ces rapports ont été présentés et discutés au CES le 12 octobre 2016. Les travaux d'expertise ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 30 mars 2017.

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 publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Contexte scientifique

La diarrhée aiguë est une pathologie fréquente, le plus souvent d'origine infectieuse, en particulier virale dans les pays industrialisés. Elle fait courir un risque de déshydratation aiguë, notamment dans les populations à risque telles que les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées. La déshydratation secondaire à une diarrhée aiguë reste une des principales causes de mortalité évitable chez le jeune enfant dans les pays industrialisés.

L'efficacité de la réhydratation orale est bien démontrée. En effet, quelle que soit l'étiologie et le mécanisme de la diarrhée, l'absorption intestinale des électrolytes (en particulier du sodium), et donc de l'eau, reste possible, permettant de compenser les pertes fécales. L'absorption intestinale du sodium est couplée à celle du glucose (co-transport glucose-sodium) et donc facilitée par la présence concomitante de glucose dans le SRO. Le glucose permet un apport calorique nécessaire à la guérison des lésions de l'épithélium intestinal. Le sodium, le potassium et l'ion chlorure permettent de remplacer les pertes de l'organisme au cours de la diarrhée et des vomissements tandis que les citrates permettent de corriger l'acidose métabolique qui peut se produire en cas de diarrhée et de déshydratation.

3.2. Composition du produit et utilisation prévue

Le produit se présente sous forme de sachets de 5,5 g de poudre à reconstituer dans 250 mL d'eau. Le pétitionnaire préconise dans le dossier une consommation de quatre sachets, soit 1 L de solution par jour, ou autant de fois que nécessaire.

Le produit contient, par sachet :

- énergie : 63,8 kcal ;
- glucides (dextrose) : 3,75 g ;
- sodium : 346,5 mg ;
- ion chlorure : 401,5 mg ;
- potassium : 198 mg ;
- zinc : 1,48 mg ;
- citrate : 0,55 mg ;
- *Lactobacillus reuteri* : 10⁹ UFC.

L'osmolarité de la solution est comprise entre 205 et 235 mosmol/L.

La composition de ce type de produit est encadrée par l'arrêté du 16 mai 2003 relatif à l'inscription des solutés de réhydratation orale au titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Le CES relève que le produit contient du zinc au-delà des limites réglementaires, et contient *Lactobacillus reuteri* qui ne fait pas partie des dispositions de l'arrêté.

Le reste de la composition du produit répond aux exigences réglementaires.

Le conditionnement prévu par le pétitionnaire (sept sachets par boîte et une reconstitution dans 250 mL d'eau) ne correspond toutefois pas au conditionnement prévu par la réglementation (au moins dix sachets et une reconstitution dans 200 mL d'eau).

Le CES relève par ailleurs que le dossier du pétitionnaire fait état d'une recommandation de consommation de produit reconstitué de 1 L/j, tandis que la recommandation pour ce type de produit est *ad libitum* (HAS, 2002).

Par ailleurs, le dossier ne comporte pas de tableau regroupant l'ensemble des informations relatives à la composition nutritionnelle du produit ni de projet d'étiquetage, ce qui est préjudiciable à l'analyse du dossier.

3.3. Intérêt nutritionnel et innocuité de l'apport de zinc et de *Lactobacillus reuteri*

Apport de zinc

Le zinc est essentiel pour la croissance, la synthèse protéique, la fonction cellulaire assurée par les lymphocytes T et le développement des fonctions intestinales. Le lien entre diarrhée et déplétion en zinc est bien établi. L'excrétion de zinc se fait principalement par voie fécale. Elle peut être plus élevée au cours des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant et peut aggraver une déplétion en zinc, rencontrée quasi exclusivement au cours de situations de dénutrition dans les pays en voie de développement. De nombreuses études menées dans ces pays ont démontré l'effet bénéfique d'une administration de zinc sur la durée des épisodes de diarrhée aiguë et le nombre de selles par jour chez l'enfant de plus de 6 mois. De ce fait, l'OMS recommande au cours des diarrhées aiguës chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans une supplémentation en zinc d'une durée de 10 à 14 jours, à la dose de 10 mg/j chez les enfants de moins de 6 mois et de 20 mg/j chez les enfants de plus de 6 mois (Atia & Buchman, 2009).

L'Efsa a établi une dose maximale tolérable pour le zinc de 7 mg/j chez l'enfant de 1 à 3 ans (Efsa, 2006). Chaque sachet du produit contient environ 1,5 mg de zinc, soit 6 mg/j de zinc, pour une consommation de quatre sachets par jour telle que préconisée par le pétitionnaire. Or, en pratique clinique, certains nourrissons et jeunes enfants peuvent ingérer des quantités de SRO de deux voire trois litres pendant un ou deux jours, ce qui pourrait représenter une dose de zinc de l'ordre de 12 à 18 mg/j.

Une méta-analyse d'études réalisées chez des enfants de moins de 5 ans (Lamberti *et al.*, 2013) indique une réduction du risque de diarrhée aiguë d'une durée de plus de 3 jours. Toutefois, cette méta-analyse ne met pas en évidence de relation dose-réponse entre la dose de zinc administrée et la durée de la diarrhée.

Le CES estime que les éléments présentés par le pétitionnaire ne permettent pas de justifier le dépassement de la limite réglementaire en zinc. Les arguments du pétitionnaire portent sur des populations de pays en voie de développement, à partir de 6 mois, et ne peuvent pas être extrapolés aux populations ciblées par le produit. Ainsi, l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ne conseille pas la supplémentation en zinc des SRO dans les pays autres que les pays en voie de développement (Guarino, 2014).

Par ailleurs, le CES signale que la méta-analyse de Lamberti (2013) rapporte une augmentation du risque de vomissements avec une supplémentation en zinc et que la dernière méta-analyse Cochrane (Lazzerini et Wanzira, 2016) confirme une augmentation de ce risque de l'ordre de 54 % avec un niveau de preuve modéré.

Apport de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

La souche bactérienne *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est considérée comme un probiotique et est naturellement présente dans le tube digestif et le lait maternel. L'Anses a déjà rendu un avis réservé sur cette souche (Anses, 2010) dans lequel elle estimait que les données de la littérature étaient insuffisantes pour conclure quant à sa sécurité d'emploi en tant qu'ingrédient dans les préparations pour nourrissons à des concentrations supérieures à 10^8 UFC/j.

Le pétitionnaire justifie l'innocuité de sa dose d'emploi de *Lactobacillus reuteri* au regard de plusieurs études ne rapportant pas d'effet délétère pour des apports entre 10^{10} et 10^{11} UFC/jour (Shornikova *et al.*, 1997 ; Karvonen *et al.*, 2001 ; Oncel *et al.*, 2014). Toutefois, aucun élément dans ces études n'indique que les doses utilisées soient plus efficaces que celle de 10^8 UFC/j.

L'ESPHGAN a publié en 2014 une mise à jour des recommandations de prise en charge de la gastro-entérite chez les enfants (Guarino *et al.*, 2014). Les justifications pour une recommandation d'un apport de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sont jugées faibles avec un niveau de preuve bas. La dose recommandée est de 1 à $4 \cdot 10^8$ UFC pendant 5 à 7 jours.

Concernant l'intérêt de l'utilisation de cette souche, une méta-analyse de huit études contrôlées avec répartition au hasard, incluant un total de 1229 enfants ayant reçu des doses entre 10^8 et $4 \cdot 10^8$ UFC/j pendant 5 à 7 jours, indique que l'administration de *Lactobacillus reuteri* réduit la durée de la diarrhée (dans trois études, diminution de 24,8 h en moyenne, IC 95 % [- 38,8 ; - 10,8]) et augmente le taux de guérison après un et deux jours de prise (Urbanska *et al.*, 2016).

Par ailleurs, le CES relève l'absence d'étude ayant mesuré le poids des selles pour lequel une diminution d'au moins 30 % constitue l'unique critère permettant d'affirmer avec certitude le caractère anti-diarrhéique d'un produit.

Le CES estime donc que les éléments présentés par le pétitionnaire ne justifient pas le dépassement de la dose de 10^8 UFC/jour de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pour laquelle l'Anses avait émis un précédent avis favorable (Anses, 2011).

3.4. Conclusions du CES

Le CES estime que le dépassement du seuil réglementaire en zinc n'est pas justifié, que l'intérêt d'utiliser *Lactobacillus reuteri* n'est pas démontré, et que la dose en *Lactobacillus reuteri* apportée par le produit n'est pas justifiée.

Le CES estime toutefois qu'il n'y a pas d'élément à l'appui d'un risque lié à la dose en *Lactobacillus reuteri* apporté par le produit dans le cadre de son utilisation, qui est très ponctuelle et pendant une durée très limitée.

En revanche, le CES estime que l'adjonction de zinc dans le produit augmente le risque de vomissement, ce qui est un effet contradictoire avec son indication.

Au total, le CES estime que la composition du produit ne convient pas à la prise en charge du nourrisson en cas de diarrhée et vomissements.

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 » et attire l'attention du gestionnaire sur les risques de vomissement que présente pour les patients la consommation de ce produit, en raison de la présence de zinc à des doses sans bénéfices démontrés.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales ; nourrisson ; soluté de réhydratation orale ; zinc ; *Lactobacillus reuteri*

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2010) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *Lactobacillus reuteri* mise en œuvre en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons, saisine 2009-SA-0308, 14 décembre 2010.

Anses (2011) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *Lactobacillus reuteri* mise en œuvre en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons, saisine 2010-SA-0271, 8 février 2011.

Atia AN, Buchman AL (2009) Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol* 104:2596-2604.

Efsa (2006) Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, February 2006.

Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H (2014) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN* 59(1):132-152.

Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H (2014) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59(1):132-52.

HAS (2002) Haute Autorité de Santé. Avis de la CNEDiMITS du 16 octobre 2002. Solutés de réhydratation orale (SRO) dans la diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant - Ligne générique.

Karvonen A, Casas I, Vesikari T (2001) Safety and possible anti-diarrhoeal effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* after oral administration to neonates. *Clin Nutr* 20(suppl 3):63.

Lamberti LM, Walker CL, Chan KY, Jian WY, Black RE (2013) Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 21;5(11):4715-40.

Lazzerini M, Wanzira H (2016) Oral zinc for treating diarrhea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD005436.

Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U (2014) *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 99(2):F110-5.

Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T (1997) *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24(4):399-404.

Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H (2016) Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 43(10):1025-34.