

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 9 février 2017

AVIS

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

relatif à l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en bas âge dans le cadre du traitement nutritionnel de l'allergie sévère aux protéines de lait de vache ou bien de plusieurs allergies alimentaires

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 27 février 2015 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 (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en bas âge dans le cadre du traitement nutritionnel de l'allergie sévère aux protéines de lait de vache ou bien de plusieurs allergies alimentaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour l'alimentation des nourrissons et enfants en bas âge dans le cadre du traitement nutritionnel de l'allergie sévère aux protéines de lait de vache ou bien de plusieurs allergies alimentaires.

Cette DADFMS 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, pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois et 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 ce même arrêté, dans la mesure où au-delà de 6 mois, cette préparation doit être utilisée dans le cadre d'un régime alimentaire diversifié.

Elle est soumise aux dispositions réglementaires de la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, 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 relatifs 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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs externes. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 12 octobre 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 1^{er} février 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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Présentation du produit

3.1.1. Description du produit

Le produit est une préparation infantile hypoallergénique à base d'acides aminés, destinée aux nourrissons et enfants en bas âge allergiques aux protéines de lait de vache et allergiques aux peptides des hydrolysats poussés de protéines.

Le produit se présente sous la forme de poudre à reconstituer, conditionnée en boîtes de 400 g.

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

3.1.2. Population cible

Le produit est destiné aux nourrissons et aux enfants en bas âge présentant une allergie sévère aux protéines de lait de vache ou une allergie alimentaire multiple, lorsque les préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines ne sont pas tolérées. Le pétitionnaire rappelle que la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (Koletzko *et al.*, 2012), la société américaine de pédiatrie (American Academy of Pediatrics, 2000) et la société française de pédiatrie (Dupont *et al.*, 2012) préconisent l'utilisation de préparations infantiles à base d'acides aminés dans le cas de nourrissons non allaités, présentant une allergie aux protéines de lait de vache et chez qui les symptômes persistent avec une préparation infantile ayant pour base un hydrolysats poussés de protéines de lait de vache. Le produit proposé est une préparation infantile destinée à répondre aux besoins spécifiques de ces nourrissons.

La population cible est donc constituée des nourrissons non allaités, allergiques aux protéines de lait de vache et aux hydrolysats poussés de protéines de lait de vache. Cette population est estimée par le pétitionnaire à environ deux mille enfants pour la France. Il est indiqué que le produit permet de couvrir les besoins nutritionnels de la naissance jusqu'à 6 mois dans le cadre

d'une alimentation exclusive, puis après 6 mois dans le cadre d'une alimentation progressivement diversifiée.

Le CES estime que la population cible est bien précisée.

3.2. Composition et analyse nutritionnelle du produit

Ce produit est la nouvelle dénomination d'une préparation infantile à base d'acides aminés initialement commercialisée par le pétitionnaire sous un autre nom. Cette préparation initiale a fait l'objet d'un avis favorable de l'Afssa (Afssa, 2008). Par le présent avis, les modifications apportées à la préparation initiale sont évaluées, à savoir :

- un remplacement de l'huile de palme et de l'huile de coco par un mélange de triglycérides à chaînes moyennes dérivés d'huiles de palmiste et de coco et une augmentation de la proportion d'huile de soja et d'huile de tournesol oléique dans le mélange lipidique ;
- une légère augmentation des quantités de sirop de glucose et d'amidon de tapioca présentes dans la préparation, dans le but de maintenir constant l'apport énergétique pour 100 g ;
- un remplacement de l'oxyde de magnésium par du phosphate de magnésium pour des raisons technologiques, à teneurs finales en magnésium et phosphore équivalentes à celles de la préparation initiale ;
- une diminution de 60 à 25 µg/100 kcal de la teneur en manganèse, pour tenir compte de l'avis de l'Efsa relatif aux besoins et apports alimentaires des nourrissons et jeunes enfants (Efsa, 2013) ;
- une augmentation de la teneur en vitamine K de 8 à 9 µg/100 kcal, dans le but d'harmoniser la composition vitaminique de la préparation par rapport aux autres produits présents sur le marché et dans les autres pays.

3.2.1. Composition nutritionnelle du produit

La fraction protéique (2,8 g/100 kcal) est constituée exclusivement d'un mélange d'acides aminés libres dont la composition en acides aminés indispensables est conforme à l'arrêté du 11 avril 2008. La composition en acides aminés est la même que celle de la préparation initiale.

La fraction glucidique (10,6 g/100 kcal) est majoritairement composée de glucose, de maltodextrine et d'amidon, apportés par du sirop de glucose dérivé de maïs et de l'amidon de tapioca. Le produit est dépourvu de lactose.

La fraction lipidique (5,3 g/100 kcal) est composée d'un mélange de triglycérides à chaînes moyennes dérivé d'huiles de palmiste et de coco, d'huile de soja et d'huile de tournesol riche en acide oléique. Les teneurs en acide linoléique et α -linoléique sont de 0,86 g/100 kcal et 80 mg/100 kcal, respectivement. Le produit contient également 34 mg/100 kcal d'acide arachidonique issu de *Mortierella alpina* et 17 mg/100 kcal d'acide docosahexaénoïque provenant de *Cryptocodinium cohnii*. Il ne contient pas d'acide eicosapentaénoïque. Cette composition est conforme à la réglementation concernant les préparations pour nourrissons.

Les fiches techniques du mélange de triglycérides à chaînes moyennes et du phosphate de magnésium, ingrédients présents uniquement dans la nouvelle préparation, montrent l'absence de protéines ou peptides dans ces deux ingrédients.

La préparation contient en outre de l'inositol (17 mg/100 kcal), de la taurine (6 mg/100 kcal), de la carnitine (2 mg/100 kcal) et de la choline (24 mg/100 kcal). Ces composés étaient déjà présents, avec des teneurs identiques, dans la préparation initiale. Ces teneurs sont conformes aux exigences de l'arrêté du 11 avril 2008.

L'osmolalité du produit reconstitué dans les conditions d'usage est de 350 mosm/kg H₂O ce qui est satisfaisant.

Le dossier présente largement la comparaison des compositions nutritionnelles de la nouvelle préparation et de la préparation initiale. Les compositions en macronutriments sont identiques, à l'exception d'une contribution des glucides à l'apport énergétique très légèrement plus élevée dans la nouvelle préparation, en raison du remplacement des huiles de palme et de coco par le mélange de triglycérides à chaînes moyennes, ayant une densité énergétique légèrement plus faible.

La composition en vitamines, minéraux et autres constituants des deux produits est identique, à l'exception de la vitamine K dont la teneur passe de 8 à 9 µg/100 kcal et du manganèse dont la teneur passe de 60 à 25 µg/100 kcal.

Sur le plan nutritionnel, le CES considère que la préparation initiale et la nouvelle préparation sont équivalentes. La nouvelle préparation est donc également adaptée à la population cible du produit.

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

Les valeurs réglementaires minimales et maximales sont respectées.

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

3.2.3. Comparaison avec les produits sur le marché

La nouvelle préparation est comparée à la préparation initiale, qui est une des trois préparations infantiles à base d'acides aminés libres présentes sur le marché français. Le pétitionnaire indique que cette nouvelle préparation est destinée à remplacer la préparation initiale sur le marché.

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

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

La composition ne montre aucun dépassement des limites réglementaires et de sécurité.

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

3.2.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire présente trois études réalisées avec la préparation initiale. Aucune étude n'a été réalisée avec la nouvelle préparation.

La première étude a évalué l'hypoallergénicité de la préparation initiale chez des enfants atteints d'allergies au lait de vache (Burks *et al.*, 2008 - Partie 2). Il s'agit d'une étude réalisée chez vingt-neuf enfants âgés de quelques mois à 10 ans présentant une allergie aux protéines de lait de vache au cours des trois mois précédents l'inclusion. Parmi ces enfants, 79 % présentaient des allergies alimentaires multiples. Un test de provocation a été réalisé en double insu, en dispositif croisé, par comparaison à une préparation d'acides aminés de référence. Les deux produits ont été administrés successivement dans un ordre aléatoire. Pour ces deux produits, aucune réaction indésirable n'a été relevée lors du test de provocation orale ni durant les sept jours suivants.

La seconde étude (Burks *et al.*, 2008 - Partie 1) a évalué la valeur nutritive, la tolérance et la sécurité d'utilisation de la préparation initiale sur la croissance de nouveau-nés sans allergie

(Burks, 2008 Partie 1). Il s'agit d'une étude réalisée chez 110 nouveau-nés sains nourris avec des hydrolysats poussés de protéines de lait de vache ou avec la préparation initiale et suivis pendant 106 jours. La croissance est suivie par une mesure quotidienne du poids, de la taille et du périmètre crânien. L'acceptabilité est évaluée à partir des quantités bues, la tolérance à partir du nombre et de la consistance des selles, de l'existence de pleurs exagérés et de flatulences. L'étude montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux préparations en ce qui concerne la croissance, l'acceptabilité et la tolérance.

La troisième étude (de Boissieu, 2014) a évalué la tolérance et l'efficacité de la préparation initiale sur le gain de poids et l'amélioration des symptômes allergiques chez trente-deux nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache et présentant une cassure de la courbe de poids suggérant une allergie aux préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines. Tous les enfants ont reçu la préparation initiale pendant 12 semaines. L'efficacité de la préparation initiale dans la prise en charge des nourrissons allergiques intolérants aux hydrolysats poussés de protéines a été évaluée en mesurant la croissance pondérale. Une prise de poids et une augmentation de la taille des nourrissons ont été observées après 12 semaines de prise. Sur le plan de la tolérance, une amélioration statistiquement significative de tous les symptômes allergiques (dermatite atopique, vomissements, reflux gastroœsophagien) est rapportée. Cependant, l'absence de groupe témoin et l'hétérogénéité de la population (en âge et niveau de consommation de la préparation, mais aussi en termes de présence de phénomènes allergiques induits par les immunoglobulines E et de symptomatologie) limitent l'intérêt de cette étude.

Le CES considère que les résultats de ces études obtenus avec la préparation initiale sont transposables à la nouvelle préparation, dans la mesure où les ingrédients nouvellement utilisés dans cette préparation ne contiennent ni protéines ni peptides.

3.3. Données technologiques

3.3.1. Matières premières

Les fiches techniques du mélange de triglycérides à chaînes moyennes et du phosphate de magnésium, ingrédients présents uniquement dans la nouvelle préparation, montrent l'absence de protéines ou peptides dans ces deux ingrédients.

Le CES considère que la nouvelle préparation conserve le caractère hypoallergénique de la préparation initiale.

3.3.2. Stabilité des propriétés nutritionnelles

Aucune information quant à la stabilité des propriétés nutritionnelles du produit n'est présente dans le dossier. L'étiquetage comporte les mentions « A consommer de préférence avant ... » (DLUO) et précise que le produit doit être conservé dans un endroit frais et consommé dans un délai d'un mois après ouverture.

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

3.4. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage est conforme à la réglementation.

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

3.5. Conclusion du CES

La nouvelle préparation du produit est quasiment identique à la préparation initiale qui avait reçu un avis favorable de l'Afssa (Afssa, 2008) et dont le caractère hypoallergénique est documenté par des études cliniques. D'autre part, les ingrédients utilisés dans la nouvelle préparation ne contiennent ni protéines ni peptides. Ainsi, le CES estime que la composition nutritionnelle du produit convient à la prise en charge nutritionnelle des nourrissons et enfants en bas âge dans le cadre du traitement nutritionnel de l'allergie sévère aux protéines de lait de vache ou bien de plusieurs allergies alimentaires.

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.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Préparation pour nourrissons, acides aminés, allergie, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Infant formula, amino acids, allergy, food for special medical purposes.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa. 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. AFSSA.

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. 2000. "Hypoallergenic infant formulas." *Pediatrics* 106 (2):346-9.

Burks, W., S. M. Jones, C. L. Berse, C. Harris, H. A. Sampson, and D. M. Scalabrin. 2008. "Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid." *J Pediatr* 153 (2):266-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.02.043.

de Boissieu, D. 2014. "Evaluation de l'efficacité d'une formule à base d'acides aminés chez des nourrissons intolérants aux hydrolysats poussés de protéines". *Etude non publiée*.

Dupont, C., J. P. Chouraqui, D. de Boissieu, A. Bocquet, J. L. Bresson, A. Briand, D. Darmaun, M. L. Frelut, J. Ghisolfi, J. P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, M. Vidailhet, D. Turck, and French Society of Paediatrics. 2012. "Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." *Br J Nutr* 107 (3):325-38. doi: 10.1017/S0007114511004831.

Efsa. 2013. "Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union." *EFSA Journal* 11 (10):103. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3408.

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, and 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.