

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 19 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 des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel des régurgitations avec une formule épaissie et qui contient des protéines partiellement hydrolysées.

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 31 janvier 2017 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 un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel des régurgitations avec une formule épaissie et qui contient des protéines partiellement hydrolysées ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel des régurgitations avec une formule épaissie et qui contient des protéines partiellement hydrolysées.

Cette DADFMS est soumise aux dispositions réglementaires de la directive 1999/21/CE, 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 des 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.

Pour la composition nutritionnelle autre que vitamines et minéraux, et lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, les DADFMS spécifiquement destinés aux nourrissons se conforment aux dispositions de la directive 2006/141/CE 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 (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 externes lors de la séance du 4 avril 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 4 juillet 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 de sociétés savantes européennes et internationales en la matière, notamment celles de l'ESPGHAN et de la NASPGHAN et sur des articles scientifiques sur ce sujet.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

3.1.1. Description du produit

Le produit est une préparation infantile destinée aux nourrissons présentant des régurgitations. Il se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en boîte de 800 g à reconstituer à raison d'une mesure de 4,4 g pour 30 mL d'eau adaptée à l'alimentation des nourrissons. Le nombre de biberons par jour et leur volume dépendant de l'âge de l'enfant, le pétitionnaire fournit un tableau présentant des quantités journalières indicatives pouvant être ajustées par les parents en fonction du comportement de l'enfant et des recommandations du médecin.

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

3.1.2. Population cible

Les régurgitations – renvois de petites quantités de lait pendant ou après son ingestion n'entraînant pas de complication – sont un problème courant en pédiatrie. Une cohorte ayant suivi 693 enfants de la naissance à l'âge de deux ans montre que le pic de régurgitations survient chez les enfants âgés d'entre trois et quatre mois. On estime que 43 % des nourrissons sont ainsi concernés quel que soit le type d'alimentation (sein ou biberon). Ils sont en revanche moins de 5 % à 13 et 14 mois (Martin *et al.* 2002). Dans une revue de la littérature plus récente, Vandenplas *et al.* estiment que la prévalence mondiale des régurgitations chez les nourrissons de moins d'un an atteint approximativement 30 % (Vandenplas *et al.* 2015).

Depuis 2016, les régurgitations sont définies par les critères de ROME IV (Benninga *et al.* 2016). Pour porter le diagnostic de régurgitations du nourrisson, l'enfant doit avoir un âge compris entre trois semaines et douze mois et présenter au moins deux régurgitations par jour depuis au moins trois semaines. L'absence de nausées, hématomèse, fausses routes, apnées, anomalies de la croissance, troubles de la déglutition ou anomalie de posture doit être recherchée. Les régurgitations du nourrisson sont également à différencier d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique dont les facteurs de risque sont une prématurité, un retard de développement ou la présence d'anomalies congénitales cardiaques, pulmonaires, neurologiques ou ORL. L'évolution naturelle des régurgitations consiste en une amélioration spontanée avec le temps (dans 90 % des cas à douze mois). Après élimination d'autres diagnostics, il convient donc de rassurer la famille concernant ce trouble bénin en rapport avec une immaturité, habituelle à cet âge, du sphincter inférieur de l'œsophage et, souvent, à une inadéquation entre le volume de l'estomac encore petit et les quantités de lait consommées. En cas d'utilisation d'une préparation infantile, le comité d'expert de l'ESPGHAN a statué en 2018 en faveur de l'utilisation d'épaississants ou de préparations infantiles épaissies pour diminuer les régurgitations des enfants en bonne santé (Rosen *et al.* 2018). Les préparations infantiles peuvent être épaissies avec de l'amidon (de maïs, de pomme de terre ou de riz) ou de la farine de caroube.

Le dossier du pétitionnaire, datant de 2014, prévoyait que son produit s'adresse aux enfants de 0 à 12 mois souffrant de régurgitations. Une étiquette mentionnant cette tranche d'âge figurait en annexe du dossier. Cependant, dans un courrier adressé le 17 novembre 2016 à la DGCCRF, le pétitionnaire a joint deux nouvelles étiquettes correspondant à deux produits dont le nom est identique au produit cité dans le dossier scientifique mais qui se distinguent par leur population cible et leur composition :

- **une première étiquette concernant un produit destiné aux enfants de 0 à 6 mois dont la composition correspond exactement à celle du produit décrit dans le dossier ;**
- **une seconde étiquette correspondant à un produit destiné aux enfants de 6 à 12 mois souffrant de régurgitations et dont la composition nutritionnelle diffère de celle du produit des 0 à 6 mois sans qu'un dossier scientifique argumentant ces différences ne soit joint.**

En conséquence, le CES porte son analyse sur le produit dont la composition nutritionnelle est décrite dans le dossier scientifique remis en 2014 et considère que la population cible du produit, initialement les enfants de 0 à 12 mois, a été restreinte à celle des enfants de 0 à 6 mois.

3.2. Composition et analyse nutritionnelle du produit

Fraction glucidique

La fraction glucidique de la préparation est une combinaison de lactose (66 % des glucides totaux) et d'amidon (34 % des glucides totaux). L'amidon utilisé est un amidon précuit, gonflant à froid, issu de pommes de terre. Le pétitionnaire indique qu'il ne contient aucune protéine dont le poids moléculaire dépasse 6000 daltons. Cela est confirmé, selon le pétitionnaire, par une électrophorèse négative.

Le CES constate que le pétitionnaire ne fournit pas l'électrophorèse dans son dossier.

Les glucides totaux représentent 11,7 g/100 kcal conformément à l'intervalle réglementaire (entre 9 et 14 g / 100 kcal). Cependant, le taux d'amidon par rapport aux glucides totaux est supérieur aux recommandations de la directive 2006/141/CE (34 % au lieu de 30 % maximal recommandé, soit 2,7 g d'amidon pour 100 mL de préparation au lieu de 2 g maximum recommandé). Cette augmentation de la quantité d'amidon est justifiée par le pétitionnaire en s'appuyant sur les résultats de cinq études (Valverde *et al.* 1998, Vanderhoof *et al.* 2003, Xinias *et al.* 2005, Chevallier *et al.* 2009, Mozin 1998). Dans ces études, les préparations étaient épaissies à l'amidon (à des teneurs allant de 1,85 à 2,5 g/100 ml) et étaient administrées à des nourrissons pendant deux à cinq semaines. Seules trois d'entre elles étaient des essais randomisés avec un groupe témoin (Valverde *et al.* 1998, Vanderhoof *et al.* 2003, Xinias *et al.* 2005).

Bien que ces résultats montrent une bonne tolérance de ces préparations enrichies en amidon et rapportent de moindres régurgitations, on ne peut pas écarter la possibilité que cela résulte en partie d'une évolution spontanément favorable avec le temps des régurgitations. En outre, ces études n'évaluent pas les conséquences d'une augmentation de la quantité d'amidon au-delà d'une durée de cinq semaines sur la prise de poids des enfants.

Le pétitionnaire cite ensuite les résultats de deux études réalisées avec son produit, contenant 2,7 g/100 ml d'amidon.

Celles-ci seront analysées en partie 3.5 de cet avis.

Le CES estime que l'utilisation de préparations épaissies à l'amidon permet vraisemblablement de diminuer la fréquence et le volume des régurgitations ; cela est validé par les sociétés savantes européennes et internationales (Rosen *et al.* 2018). Leur tolérance est bonne et il existe désormais un recul suffisant concernant leur utilisation en pratique clinique. Cependant, le produit pouvant être consommé jusqu'aux six mois de l'enfant, le CES s'interroge sur l'impact du dépassement du seuil réglementaire du taux d'amidon sur le poids des nourrissons au-delà d'un mois de prise. Par ailleurs, la diversification alimentaire pouvant débuter dès l'âge de 4 mois révolus apporte d'autres sources d'amidon.

Fraction protéique

La fraction protéique est issue, d'une part, d'un isolat de protéines du lactosérum partiellement hydrolysées (63 %) et, d'autre part, d'un concentré de protéines du lactosérum partiellement hydrolysées (37 %).

Le CES constate que le pétitionnaire ne justifie à aucun moment dans son dossier l'intérêt de l'emploi de protéines partiellement hydrolysées dans la prise en charge des régurgitations du nourrisson. Par ailleurs, le CES relève que si le procédé d'obtention

de l'isolat de protéines est décrit, celui du concentré de protéines du lactosérum ne l'est pas.

La teneur en protéines obtenue est de 1,9 g/100 kcal. L'annexe I de la directive européenne 2006/141/CE dispose que les préparations pour nourrissons à base d'hydrolysats de protéines doivent contenir entre 1,8 et 3 g/100 kcal mais que, lorsque ces préparations apportent entre 1,8 et 2,25 g/100 kcal, leur composition doit répondre aux spécifications mentionnées dans l'annexe VI d'une part et l'adéquation de la préparation à l'alimentation particulière des nourrissons doit être étayée par des études (article 7 second alinéa de la directive) d'autre part. L'analyse des données du dossier amène à constater que les spécifications de l'annexe VI de la directive européenne 2006/141/CE, concernant la teneur en protéines, la source protéique et la transformation des protéines utilisées dans la fabrication de la préparation sont respectées par le pétitionnaire. De même, dans un avis publié en 2005, l'Efsa conclut à l'adéquation nutritionnelle d'une préparation du pétitionnaire pour l'alimentation des nourrissons contenant aussi 1,9 g/100 kcal de protéines partiellement hydrolysées de lactosérum (Scientific Panel on Dietetic Products 2005). Le pétitionnaire joint les mêmes études évaluées par l'Efsa au dossier faisant l'objet de cet avis (Enslin, Hager, et van't Hof 2002, Ziegler *et al.* 2003).

Le CES ne fait pas de remarques particulières sur cette partie.

Le pétitionnaire affirme que la quantité des acides aminés qui composent la fraction protéique du produit est conforme à la réglementation en vigueur.

Le CES ne dispose pas des données permettant d'étayer cette affirmation.

Le pétitionnaire utilise l'allégation de santé « hypoallergénique et aide à réduire le risque d'allergie aux protéines de lait de vache » faisant référence à l'allégation du tableau 2 de l'annexe IV de l'arrêté du 11 avril 2008 « Réduction du risque d'allergie aux protéines de lait. Cette allégation de santé peut comporter des termes faisant référence à une propriété allergénique réduite ou antigénique réduite ». Le dossier mentionne qu'une analyse de l'allergénicité résiduelle a été réalisée mais les résultats ne sont pas fournis dans le dossier. Le dossier ne comporte pas les justificatifs requis par les conditions a), b) et d) d'autorisation de l'allégation figurant dans le tableau 2 de l'annexe IV de l'arrêté du 11 avril 2008.

Le CES considère que l'allégation de santé demandée par le pétitionnaire n'est pas justifiée sur la base du dossier présenté.

Fraction lipidique

La fraction lipidique se compose d'huiles d'origine végétale ; huile de colza à faible teneur en acide érucique, source d'acide α -linoléique, huile de coprah, source d'acides laurique et myristique et l'huile de tournesol, source d'acide linoléique. Ces huiles sont utilisées depuis plusieurs années dans l'alimentation infantile.

Le taux de lipides totaux est de 5,07 g/100 kcal ce qui est conforme à la directive 2006/141/CE. Les apports en acide arachidonique (0,23 % des lipides totaux), acide docosahexaénoïque (0,23 % des lipides totaux) et en acide érucique (0,4 % des lipides totaux) sont également conformes à la réglementation européenne.

Le CES souligne la présence d'acide docosahexaénoïque dans le produit.

Emploi de *Lactobacillus reuteri*

Les probiotiques *Lactobacillus reuteri* issus de la souche bactérienne DSM 17938 ont été ajoutés à la préparation. Ils sont normalement présents dans le lait maternel et dans le tractus digestif humain.

Dans son avis de 2010, l'Anses estime que la sécurité d'emploi de la souche *L. reuteri* DSM 17938 en tant qu'ingrédient dans les préparations pour nourrissons est démontrée jusqu'à la concentration de 10^8 UFC¹/jour (Anses 2010). Le pétitionnaire mentionne que la concentration moyenne de *L. reuteri* mise en œuvre dans son produit correspond à celle évaluée par l'Anses en 2011 (Anses 2011), soit $5,3 \times 10^6$ UFC /g de poudre de préparation pour nourrissons. En respectant les dosages indiqués par le pétitionnaire sur l'étiquette du produit, l'apport quotidien moyen de *L. reuteri* DSM 17938 chez les nourrissons de 0 à 6 mois recevant cette préparation, serait ainsi compris entre $4,2 \times 10^8$ UFC/jour et $7,0 \times 10^8$ UFC/jour.

Le CES estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas d'estimer avec précision l'apport quotidien de *L. reuteri* chez les forts consommateurs susceptibles d'être exposés à des niveaux ne permettant pas d'écarter un risque.

Pour justifier l'intérêt de ce probiotique chez le nourrisson présentant des régurgitations, le pétitionnaire s'appuie en premier lieu sur une étude de 30 jours réalisée chez 30 prématurés dont 10 étaient allaités, 10 consommaient une préparation infantile standard et 10 recevaient la même préparation infantile enrichie d'une huile apportant 1×10^8 UFC/jour de *L. reuteri* ATCC 55730, souche parentale de *L. reuteri* DSM 17938 (Indrio *et al.* 2008). Après 23 jours, la prise de poids était similaire dans les trois groupes et aucun effet secondaire n'a été rapporté. Les prématurés allaités au sein et ceux recevant le probiotique ont montré une diminution significative du nombre d'épisodes de régurgitations et de pleurs ainsi qu'une augmentation du nombre de selles par rapport au groupe témoin (recevant une préparation standard). Le deuxième travail cité, réalisé par la même équipe chez 34 nouveau-nés à terme, retrouve avec 1×10^8 UFC/jour de *L. reuteri* DSM 17938 une diminution significative des régurgitations par rapport à un placebo après 21 jours d'administration (Indrio *et al.* 2011). Le nombre de nourrissons était relativement faible, d'autant plus qu'une étude réalisée à la même période chez 50 nourrissons de 10 à 60 jours ne retrouvait pas de différence avec le placebo (Savino *et al.* 2010). Plus récemment, Indrio *et al.* ont étudié dans un travail prospectif portant sur 589 nouveau-nés l'effet de l'administration d'une huile enrichie en *L. reuteri* DSM 17938 à raison de 1×10^8 UFC/jour par rapport à un placebo sur les troubles digestifs divers (Indrio *et al.* 2014). Une moindre fréquence de régurgitations était observée dans le groupe recevant *L. reuteri* après 3 mois d'intervention (tandis qu'à 1 mois il n'y avait pas de différence statistiquement significative). Cependant, cette étude était réalisée dans un but prophylactique et non sur une population d'enfants présentant déjà des régurgitations.

Le CES estime que l'utilisation de souches bactériennes telles que *Lactobacillus reuteri* semble bien tolérée et qu'il est rapporté chez certains nourrissons un bénéfice sur le nombre d'épisodes de régurgitations dans quelques études randomisées en double insu. Ces études sont toutefois réalisées sur un nombre relativement restreint de nourrissons, voire sur une population cible différente de celle visée par le pétitionnaire (comme dans le cas des études menées chez des prématurés). Par ailleurs, deux d'entre elles évaluent la supplémentation en probiotiques sous forme de gouttes et non mélangés directement à la poudre de la préparation infantile consommée. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats à la préparation du pétitionnaire. Enfin, aucune étude

¹ UFC = unité formant colonie

n'apporte de preuves sur les bénéfices d'une consommation supérieure à 1×10^8 UFC/j et le lien physiopathologique entre le microbiote intestinal et les régurgitations reste à démontrer. Une étude comparant une préparation épaissie avec de l'amidon à une autre préparation épaissie contenant *L. reuteri* DSM 17938 aurait permis de juger de son intérêt chez les enfants avec des régurgitations.

Le pétitionnaire discute ensuite l'influence de *L. reuteri* sur la vidange gastrique. Il cite deux études réalisées chez 30 et 49 prématurés, population non comparable à la population cible du produit (Indrio *et al.* 2008, 2009). La troisième étude citée a été menée pendant 30 jours chez 34 nouveau-nés à terme présentant des régurgitations (Indrio *et al.* 2011). Ces études observent, par échographie, une vidange gastrique significativement plus rapide chez les nourrissons recevant *L. reuteri* en gouttes que chez ceux recevant le placebo. La vidange gastrique observée dans les deux premières études sur les prématurés se rapproche de ce qui était observé chez les nourrissons allaités au sein.

Le CES estime que la vidange gastrique est difficile à évaluer en pratique car il n'existe pas d'exploration simple et performante. La méthode utilisée dans les études citées (échographie) est discutable et non validée chez le nourrisson.

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

Les données présentées par le pétitionnaire sont conformes aux valeurs de la directive 1999/21/CE en vigueur pour les DADFMS destinés aux nourrissons.

Le CES n'émet pas de remarque sur ce point.

3.4. Comparaison de la préparation avec les produits sur le marché

Aucune information comparant la composition du produit à celle des produits déjà présents sur le marché n'est présentée.

Le CES n'est pas en mesure de se prononcer sur l'intérêt du produit au regard des autres formulations présentes sur le marché.

3.5. Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire présente deux études ouvertes réalisées, pour l'une, en 2010 sur 144 nourrissons nés à terme âgés en moyenne de 2,2 mois (+/- 1,8 mois) et, pour l'autre, en 2012 sur 177 nourrissons nés à terme âgés en moyenne de 2,3 mois [10 jours - 8 mois] et présentant des régurgitations. La préparation du pétitionnaire leur a été donnée pendant 30 jours.

La première étude, dont le rapport n'était pas joint au dossier, conclut que le pourcentage de biberons régurgités passe d'environ 88 % à la visite d'inclusion à 25 % 30 jours plus tard, que le score de régurgitation a diminué de 6,4 /10 à 1,5 / 10, que 43 % des nourrissons n'avaient plus de régurgitations après un mois de prise du produit et que, chez 73 % des nourrissons, les régurgitations se sont estompées dès la première semaine (Lachambre, Beck, et Oseka 2010).

La seconde étude conclut que 98 % des nourrissons présentent une amélioration des régurgitations au bout d'un mois, dont 85 % dans un délai d'une semaine (Le Bihan 2013). Le pétitionnaire conclut que ces études confirment l'intérêt et la bonne tolérance de sa préparation en pratique quotidienne pour la population cible et que son efficacité est « sans doute » due au fort taux d'épaississement et à l'action du probiotique.

En l'absence de groupes témoins dans ces études, et du fait que les régurgitations diminuent spontanément avec l'âge, le CES estime que les données scientifiques ne permettent pas de conclure à l'efficacité du produit.

De plus, ces études n'ayant pas duré plus de 30 jours et l'évolution du poids et de la croissance des nourrissons n'ayant pas été évaluée, le CES ne dispose pas d'assez d'informations pour évaluer les répercussions à moyen terme de la richesse du produit en amidon.

3.6. Données technologiques

3.6.1. Fiches techniques des ingrédients

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

Le CES n'émet pas de remarque sur ce point.

3.6.2. Stabilité des propriétés nutritionnelles

Le dossier ne contient pas de partie dédiée à cette information.

Sur l'étiquette, il est indiqué, qu'après ouverture, la boîte peut se conserver trois semaines à condition qu'elle soit bien fermée, conservée au frais et dans un endroit sec.

Le CES n'émet pas de remarque sur ce point.

3.7. Projet d'étiquetage

Comme vu en 3.1.2, le CES a analysé le projet d'étiquetage correspondant à la composition du produit décrite dans le dossier scientifique, soit l'étiquette concernant les enfants de 0 à 6 mois.

Celle-ci contient des préconisations d'emploi de biberon et de tétine stériles qui sont obsolètes. L'affichage du terme « protéines partiellement hydrolysées », située sous l'encart « aide à réduire les régurgitations » de la face principale de l'étiquette, sous-entend que le fait d'utiliser des protéines partiellement hydrolysées améliore la prise en charge des régurgitations chez les nourrissons. Comme vu précédemment, le pétitionnaire n'apporte aucun élément justificatif en ce sens.

Le CES signale que la mention de l'emploi d'un biberon et d'une tétine stériles n'est plus nécessaire. Il considère que la mention « protéines partiellement hydrolysées » ne devrait pas figurer sur l'étiquetage ; l'information restant disponible dans la liste des ingrédients.

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES estime que la formulation du produit du pétitionnaire est conforme à la directive 2006/141/CE relative aux préparations pour nourrissons sauf en ce qui concerne la teneur en amidon.

Si l'épaississement à l'amidon d'une préparation est indiqué chez le nourrisson présentant des régurgitations et peut justifier un dépassement de la teneur fixée par la réglementation, il persiste une incertitude concernant l'innocuité de ce produit lors d'une consommation supérieure à un mois. Des données sur les effets à moyen terme sur le poids des nourrissons seraient nécessaires.

Le CES souligne l'absence totale de justification scientifique fournie par le pétitionnaire pour démontrer l'intérêt d'une hydrolyse partielle des protéines de lactosérum dans la prise en charge des régurgitations. À ce titre, le CES suggère la suppression de la mention « à base de protéines hydrolysées ».

Le CES estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas d'estimer avec précision l'apport quotidien de *Lactobacillus reuteri* chez les forts consommateurs susceptibles d'être exposés à des niveaux ne permettant pas d'écarter un risque.

De plus, l'intérêt de l'emploi de ce produit chez les enfants de plus de 4 mois est discutable car la diversification alimentaire permet à l'enfant, d'une part, d'avoir une alimentation plus épaisse pouvant limiter les régurgitations et, d'autre part, d'apporter d'autres sources de protéines non-hydrolysées.

En conclusion, le CES n'est pas en mesure de se prononcer sur l'adéquation du produit pour la prise en charge du nourrisson âgé de moins de six mois souffrant de régurgitations.

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 » relatives à la nutrition et considère que le dossier du pétitionnaire n'apporte pas suffisamment d'éléments pour permettre d'évaluer l'adéquation du produit pour la prise en charge des nourrissons de moins de six mois souffrant de régurgitations.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrition, préparation pour nourrissons, régurgitation, reflux gastro-œsophagien, *Lactobacillus reuteri*, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS)

KEY WORDS

Nutrition, infant formula, regurgitation, gastroesophageal reflux, *Lactobacillus reuteri*, food for special medical purposes.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2010. "Avis 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." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 9 p.
- Anses. 2011. "Avis 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." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 3 p.
- Benninga, M. A., C. Faure, P. E. Hyman, I. St James Roberts, N. L. Schechter, et S. Nurko. 2016. "Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler." *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Chevallier, B., V. Fournier, B. Logre, L. Beck, F. Ceccato, G. Hui Bon Hoa, E. Lachambre, L. D. Van Egroo, et M. Sznajder. 2009. "Value of a new thickened formula in infants with regurgitations." *Archives de Pédiatrie* 16 (4):343-352. doi: 10.1016/j.arcped.2009.01.001.
- Enslin, M, JC Hager, et MA van't Hof. 2002. "Gas production and metabolic balance study of infants fed formula with or without added probiotics." : Nestlé Reserach Center.
- Indrio, F., A. Di Mauro, G. Riezzo, E. Civardi, C. Intini, L. Corvaglia, E. Ballardini, M. Bisceglia, M. Cinquetti, E. Brazzoduro, A. Del Vecchio, S. Tafuri, et R. Francavilla. 2014. "Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation a randomized clinical trial." *JAMA Pediatrics* 168 (3):228-233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
- Indrio, F., G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, L. Cavallo, et R. Francavilla. 2008. "The Effects of Probiotics on Feeding Tolerance, Bowel Habits, and Gastrointestinal Motility in Preterm Newborns." *Journal of Pediatrics* 152 (6):801-806. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005.
- Indrio, F., G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, L. Cavallo, et R. Francavilla. 2009. "Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns." *Journal of Physiology and Pharmacology* 60 (SUPPL.6):27-31.
- Indrio, F., G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, A. Filannino, L. Cavallo, et R. Francavilla. 2011. "*Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants." *European Journal of Clinical Investigation* 41 (4):417-422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
- Lachambre, E., L. Beck, et E. Oseka. 2010. "Guigoz AR: une alternative aux régurgitations importantes du nourrisson." *Abstract pédiatrie* n° 233 (Mars):2.
- Le Bihan, C. 2013. "Evaluation d'une formule infantile épaissie à l'amidon et contenant du *Lactobacillus reuteri* : résultats d'une étude observationnelle." *Médecine & enfance, revue mensuelle répertoriée dans la banque de données CNRS/PASCAL de l'INST*, 2-3.

- Martin, A. J., N. Pratt, J. D. Kennedy, P. Ryan, R. E. Ruffin, H. Miles, et J. Marley. 2002. "Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age." *Pediatrics* 109 (6):1061-7.
- Mozin, MJ. 1998. "Efficacité de mesures diététiques prises lors d'épisodes de régurgitations observées chez 578 nourrissons âgés de 1 à 18 semaines. Etude multicentrique." : Post-marketing survey - Internal communication.
- Rosen, R., Y. Vandenplas, M. Singendonk, M. Cabana, C. DiLorenzo, F. Gottrand, S. Gupta, M. Langendam, A. Staiano, N. Thapar, N. Tipnis, et M. Tabbers. 2018. "Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66 (3):516-554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Savino, F., L. Cordisco, V. Tarasco, E. Palumeri, R. Calabrese, R. Oggero, S. Roos, et D. Matteuzzi. 2010. "Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Pediatrics* 126 (3):e526-e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
- Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies 2005. "Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the safety and suitability for particular nutritional use by infants of formula based on whey protein partial hydrolysates with a protein content of at least 1.9 g protein/100 kcal " *The EFSA Journal* 3 (11):280 :1-16. doi: 10.2903/j.efsa.2005.280.
- Valverde, A. M., M.T.A. Calvo, P.C. Nieto, M.A.C. Sillero, M.D.A. Carrera, J.M.L. Albarran, M.V.M. Guerrero, J.M. Haro, O.M. Ordonez, M.P. Cerezo, S.R. Martinez, J.R. Garcia, A.S. Aguilar, T.S. Tamayo, et A.T. Garcia. 1998. "Estudio del Tratamiento dietetico de las regurgitaciones mediante una leche para lactantes de consistencia modificada. ." : Nestle Espana S.A. 14-28.
- Vandenplas, Y., A. Abkari, M. Bellaiche, M. Benninga, J. P. Chouraqui, F. Çokuorap, T. Harb, B. Hegar, C. Lifschitz, T. Ludwig, M. Miqdady, M. B. De Morais, S. Osatakul, S. Salvatore, R. Shamir, A. Staiano, H. Szajewska, et N. Thapar. 2015. "Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from Birth to 12 Months of Age." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61 (5):531-537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
- Vanderhoof, J. A., J. R. Moran, C. L. Harris, K. L. Merkel, et S. R. Orenstein. 2003. "Efficacy of a pre-thickened infant formula: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux." *Clinical Pediatrics* 42 (6):483-495. doi: 10.1177/000992280304200602.
- Xinias, I., N. Mouane, B. Le Luyer, K. Spiroglou, V. Demertzidou, B. Hauser, et Y. Vandenplas. 2005. "Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants." *Digestive and Liver Disease* 37 (1):23-27. doi: 10.1016/j.dld.2004.07.015.
- Ziegler, E. E., J. M. Jeter, J. M. Drulis, S. E. Nelson, F. Haschke, P. Steenhout, C. Brown, J. C. Maire, et C. Hager. 2003. "Formula with reduced content of improved, partially hydrolyzed protein and probiotics: Infant growth and health." *Monatsschrift fur Kinderheilkunde* 151 (SUPPL. 1):S65-S71. doi: 10.1007/s00112-003-0804-0.