

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 septembre 2025

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

relatif à une demande d'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons dès la naissance jusqu'à 6 mois, en cas d'allergies aux protéines de lait de vache ou d'intolérance au lactose, associées à des régurgitations

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 23 juin 2023 par la Direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : une demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons dès la naissance jusqu'à 6 mois en cas d'allergies aux protéines de lait de vache ou d'intolérance au lactose, associées à de la régurgitation.

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 dès la naissance jusqu'à 6 mois dans le cadre du traitement nutritionnel d'allergies alimentaires aux

protéines de lait de vache ou d'intolérance au lactose, associées à de la régurgitation sévère et persistante avec une formule épaisse.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires des règlements délégués (UE) n°2016/127 et n°2016/128 qui complète le règlement (UE) n°609/2013, 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 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.

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 (janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine. L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques lors de la séance des 10 et 11 octobre 2024. Ils ont été adoptés par le CES Nutrition humaine réuni le 12 décembre 2024.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise s'appuie sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire et sur les recommandations de sociétés savantes européennes et internationales en la matière, notamment celles de l'Espghan¹ et la Naspgahn².

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES NUTRITION HUMAINE

3.1. Description du produit

Le produit est une préparation infantile destinée aux nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois pour la prise en charge d'une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) ou d'intolérance au lactose, associée à des reflux gastro-œsophagiens sévères et persistants avec régurgitation. Il se présente sous la forme de poudre conditionnée en boîte de 600 g à reconstituer à raison d'une mesurette de 4,2 g pour 30 mL d'eau. Le nombre de biberons par jour et leur volume dépendent

¹ Espghan: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

² Naspgahn: North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition

de l'âge et du poids de l'enfant. Le pétitionnaire mentionne sur l'emballage que les quantités sont données à titre indicatif et que le volume et le nombre de biberons seront donnés par un professionnel de santé ou de la petite enfance afin de prendre en compte les particularités de chaque enfant.

Le CES Nutrition humaine ne formule pas de remarque particulière sur ce point.

3.2. Population cible

Le pétitionnaire indique que le produit est destiné aux nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois présentant une allergie aux protéines de vache ou une intolérance au lactose, associée à des régurgitations ou des reflux gastro-œsophagiens (RGO) sévères et persistants.

Le CES Nutrition humaine considère que le pétitionnaire devrait définir les critères permettant d'établir la sévérité et la persistance des régurgitations pour la population cible. Le CES Nutrition humaine note également que la définition de la pathologie ciblée n'est pas homogène tout au long du dossier du pétitionnaire.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle et comparaison aux seuils réglementaires

Le pétitionnaire indique que la quantité de poudre à diluer pour obtenir 100 mL de préparation est de 14 g. Le produit apporte 65 kcal/100 mL. Le produit contient des protéines, des glucides, des lipides, des fibres, des vitamines et des minéraux.

L'osmolarité du produit reconstitué n'est pas fournie.

La teneur en glucides du produit est de 11,3 g/100 kcal. Il s'agit d'amidon prégalactosidé et de maltodextrines de maïs.

La teneur en protéines du produit est de 2,8 g/100 kcal issues de protéines de riz partiellement hydrolysées (degré d'hydrolyse compris entre 9 et 12 %) et d'acides aminés (lysine, thréonine, tryptophane et histidine).

La teneur en lipides du produit est de 4,9 g/100 kcal issus d'huiles végétales (extrait de coco, amande douce, tournesol, colza), et d'huile de la microalgue *Schizochytrium* sp. Le produit apporte de l'acide linoléique, de l'acide α-linolénique et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) à des doses conformes au règlement délégué (UE) n° 2016/127.

Le produit contient de la farine de graines de caroube à une dose également conforme au règlement délégué (UE) n° 2016/127 (< 1 g/100 mL). Cet ingrédient joue un rôle d'épaississant.

Le produit contient également de la L-carnitine, de la choline et de l'inositol à des doses conformes à la réglementation.

Le CES Nutrition humaine estime que le produit du pétitionnaire respecte la réglementation européenne en vigueur concernant les apports en nutriments et n'observe aucun dépassement des limites maximales autorisées. Néanmoins, le CES Nutrition humaine note l'absence d'acide arachidonique (ARA) dans le produit, contrairement à ce qui est recommandé par certaines sociétés savantes (Koletzko et al. 2020).

3.3.2.Comparaison avec les produits sur le marché ou avec des produits de composition similaire

Le pétitionnaire présente une comparaison nutritionnelle avec trois autres préparations infantiles antirégurgitations à destination des nourrissons présentant une APLV, disponibles sur le marché : deux avec des hydrolysats de protéines de riz et une avec un hydrolysat poussé de protéines du lait de vache. Le produit du pétitionnaire ne contient pas d'ARA alors que les autres produits en contiennent.

Le CES Nutrition humaine ne formule pas de commentaires sur cette partie.

3.4. Études réalisées avec des produits de composition similaire

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec le produit du pétitionnaire pour documenter son efficacité et sa tolérance. Le pétitionnaire présente séparément des études portant sur l'intérêt des hydrolysats de protéines de riz dans la prise en charge des APLV, l'intérêt de l'épaississement des préparations infantiles pour la prise en charge des régurgitations sévères et persistantes, et l'intérêt des préparations sans lactose.

3.4.1.Utilisation des hydrolysats de protéines de riz dans la prise en charge de l'APLV

Une des études présentées, menée chez des nourrissons de 6 à 16 mois présentant une APLV, n'a pas montré de différence entre la croissance des enfants recevant les préparations à base d'hydrolysats de protéines de riz et celle des enfants recevant des préparations à base de protéines de soja (D'Auria *et al.* 2003) .

Le CES Nutrition humaine indique que les effectifs de cette étude sont très faibles et que les auteurs n'ont pas indiqué l'ampleur de l'effet sur la croissance pouvant être mise en évidence avec une puissance satisfaisante au vu de la taille de l'échantillon. De plus, l'étude ne couvre pas la tranche d'âge visée par le produit du pétitionnaire.

Une autre étude menée chez des nourrissons de 1 à 24 mois, sains ou avec une APLV, et recevant des préparations à base d'hydrolysat poussé de protéines de lait, d'hydrolysat de protéines de riz ou de protéines de soja n'a montré aucune différence de croissance entre les trois groupes d'enfants avec une APLV (Savino *et al.* 2005).

Le CES Nutrition humaine observe que, dans cette étude, les critères d'attribution des préparations chez les enfants avec une APLV reposent sur des paramètres cliniques qui n'ont pas été présentés.

Une troisième étude menée sur des nourrissons de 1 à 10 mois avec une APLV et recevant soit des hydrolysats de protéines de riz, soit des préparations à base d'hydrolysat poussé de protéines de lait, a montré une bonne tolérance aux hydrolysats de protéines de riz, un taux de rémission spontanée et une croissance similaires dans les deux groupes (Reche *et al.* 2010).

Le CES Nutrition humaine note que les hydrolysats de protéines de riz utilisés dans cette étude avaient un taux d'hydrolyse plus poussé que celui du produit du pétitionnaire.

Enfin, une étude menée chez des nourrissons âgés de 3 semaines à 6 mois avec une APLV a montré une diminution des symptômes avec l'utilisation d'hydrolysats de protéines de riz et une bonne croissance (Vandenplas *et al.* 2014).

Le CES Nutrition humaine note que l'étude ne présentait pas de groupe témoin et ne permettait donc pas de conclure quant à un effet de l'utilisation d'hydrolysats de protéines de riz sur les symptômes de l'APLV des nourrissons.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'une seule étude concerne les nourrissons de la naissance à 6 mois avec une APLV. Néanmoins, les hydrolysats de protéines de riz utilisés dans les études mentionnées par le pétitionnaire avaient des taux d'hydrolyse plus élevés, pouvant faciliter leur tolérance digestive par rapport à la préparation du pétitionnaire.

3.4.2.Épaississement des préparations infantiles pour la prise en charge des régurgitations sévères et persistantes

Le pétitionnaire présente une revue systématique menée chez des nourrissons de la naissance à 6 mois montrant une efficacité de l'épaississement (avec de la caroube, de l'amidon, ou une combinaison des deux) sur la fréquence des régurgitations ou des vomissements, et sur la part des nourrissons asymptomatiques (Kwok, Ojha et Dorling 2017).

Le CES Nutrition humaine observe qu'il n'y a aucun résultat sur l'efficacité d'un produit combinant l'amidon et la gomme de graine de caroube aux doses apportées par le produit du pétitionnaire ni sur la fréquence des régurgitations ou vomissements, ni sur la part des nourrissons asymptomatiques. Par ailleurs, les régurgitations étant un symptôme de l'APLV, le CES souligne la nécessité de présenter des études montrant l'intérêt d'épaissir les préparations après éviction des protéines de lait de vache.

Le pétitionnaire mentionne que la tolérance de la caroube a été jugée bonne dans la majorité des études. Néanmoins, le pétitionnaire cite deux études qui ont mis en évidence des troubles gastro-intestinaux (flatulences, diarrhée) plus fréquents dans les groupes consommant des préparations avec de la caroube (Vivatvakin et Buachum 2003 ; Georgieva *et al.* 2016).

Le CES Nutrition humaine estime que les études du pétitionnaire sont suffisantes pour estimer la tolérance de la caroube dans son produit. Bien que sa tolérance soit bonne dans la majorité des cas, il n'est pas exclu qu'elle puisse être liée à des inconforts intestinaux.

3.4.3.Préparations infantiles sans lactose

Le pétitionnaire indique que certaines préparations à base d'hydrolysats de protéines de riz présentées dans la partie sur la prise en charge des APLV sont des préparations sans lactose. Les enfants consommant ces préparations ont une croissance normale, et les préparations avec hydrolysats de protéines de riz sans lactose sont bien tolérées chez les enfants ayant une APLV.

Le CES Nutrition humaine constate que le pétitionnaire ne fournit aucun élément concernant les enfants avec une intolérance au lactose sans APLV.

En conclusion de cette partie sur l'ensemble de ces études, le CES Nutrition humaine constate qu'aucune étude ne se rapporte à l'ensemble des caractéristiques de la population cible du produit du pétitionnaire, à savoir les nourrissons dès la naissance

jusqu'à 6 mois présentant une APLV avec régurgitations sévères et persistantes malgré l'éviction des protéines du lait de vache, ou une intolérance au lactose avec régurgitations sévères et persistantes.

3.5. Données technologiques

Le pétitionnaire présente la liste des matières premières et leur conformité, des certificats d'analyse microbiologique ou de contaminants du produit fini, et une étude de stabilité des propriétés nutritionnelles du produit.

Le CES Nutrition humaine ne formule pas de commentaires sur cette partie.

3.6. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage du produit proposé par le pétitionnaire comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS.

Le CES Nutrition humaine note que le projet d'étiquetage est conforme au règlement délégué (UE) 2016/128.

Néanmoins, le CES Nutrition humaine souligne que l'étiquetage n'est pas conforme à l'article 6 (alinéa 6) du règlement délégué (UE) n°2016/127, à savoir que le terme « adapté » ne doit pas être employé. De plus, conformément à l'article 9 (alinéa 2) de ce même règlement, la mention « ne convient pas aux nourrissons atteints de galactosémie » doit être dans le même corps de caractère et avoir la même mise en valeur que la mention « sans lactose », ce qui n'est pas le cas dans le projet d'étiquetage actuel.

Le CES Nutrition humaine ajoute que ni la notion de sévérité, ni la notion de persistance des régurgitations ne sont mentionnées sur l'emballage.

3.7. Conclusion du CES Nutrition humaine

Le CES Nutrition humaine estime que le produit du pétitionnaire respecte la réglementation en vigueur concernant les apports en nutriments et n'observe notamment aucun dépassement des limites maximales autorisées.

Le CES Nutrition humaine estime que la population cible visée par le pétitionnaire, soit les nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois présentant une allergie aux protéines de lait de vache ou une intolérance au lactose, associées à des régurgitations sévères et persistantes, doit être mieux définie en fournissant des critères pour établir la sévérité et la persistance des régurgitations. Le CES Nutrition humaine indique également que ces notions de sévérité et de persistance ne sont pas mentionnées dans le projet d'étiquetage.

Le CES Nutrition humaine estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de conclure sur l'adéquation de son produit dans la prise en charge d'une allergie aux protéines de lait de vache ou d'intolérance au lactose, associées à des régurgitations sévères et persistantes chez les nourrissons dès la naissance jusqu'à 6 mois.

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 considère que le dossier du pétitionnaire n'apporte pas suffisamment d'éléments pour permettre d'évaluer l'adéquation de son produit dans la prise en charge d'une allergie aux protéines de lait de vache ou d'une intolérance au lactose, associées à des régurgitations sévères et persistantes chez les nourrissons dès la naissance jusqu'à 6 mois.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

DADFMS, préparation pour nourrissons, allergie alimentaire aux protéines de lait de vache, régurgitations, reflux gastro-œsophagien, intolérance au lactose

FSMP (Foods for special medical purposes), cow's milk protein allergy, infant regurgitation, gastroesophageal reflux, lactose intolerance

BIBLIOGRAPHIE

- D'Auria, E., M. Sala, F. Lodi, G. Radaelli, E. Riva et M. Giovannini. 2003. "Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study." *J Int Med Res* 31 (3): 215-22. <https://doi.org/10.1177/147323000303100308>.
- EFSA Panel on Food Additives Nutrient Sources added to Food, Alicja Mortensen, Fernando Aguilar, Riccardo Crebelli, Alessandro Di Domenico, Maria Jose Frutos, Pierre Galtier, David Gott, Ursula Gundert-Remy, Claude Lambré, Jean-Charles Leblanc, Oliver Lindtner, Peter Moldeus, Pasquale Mosesso, Agneta Oskarsson, Dominique Parent-Massin, Ivan Stankovic, Ine Waalkens-Berendsen, Rudolf Antonius Woutersen, Matthew Wright, Maged Younes, Leon Brimer, Paul Peters, Jacqueline Wiesner, Anna Christodoulidou, Federica Lodi, Alexandra Tard et Birgit Dusemund. 2017. "Re-evaluation of locust bean gum (E 410) as a food additive." *EFSA Journal* 15 (1): e04646. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4646>.
- Fiocchi, A., J. Barrio-Torres, C. Dupont, H. E. Howells, R. Shamir, C. Venter et R. Meyer. 2022. "Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy." *World Allergy Organ J* 15 (12): 100717. <https://doi.org/10.1016/j.waoiou.2022.100717>.
- Georgieva, M., Y. Manios, N. Rasheva, R. Pancheva, E. Dimitrova et A. Schaafsma. 2016. "Effects of carob-bean gum thickened formulas on infants' reflux and tolerance indices." *World J Clin Pediatr* 5 (1): 118-27. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.118>.
- Koletzko, B., K. Bergmann, J. T. Brenna, P. C. Calder, C. Campoy, M. T. Clandinin, J. Colombo, M. Daly, T. Decsi, H. Demmelmair, M. Domellöf, N. FidlerMis, I. Gonzalez-Casanova, J. B. van Goudoever, A. Hadjipanayis, O. Hernell, A. Lapillonne, S. Mader, C. R. Martin, V. Matthäus, U. Ramakrishnan, C. M. Smuts, S. J. J. Strain, C. Tanjung, P. Tounian et S. E. Carlson. 2020. "Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation." *Am J Clin Nutr* 111 (1): 10-16. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz252>.
- Kwok, T. C., S. Ojha et J. Dorling. 2017. "Feed thickener for infants up to six months of age with gastro-oesophageal reflux." *Cochrane Database Syst Rev* 12 (12): CD003211. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003211.pub2>.
- Reche, M., C. Pascual, A. Fiandor, I. Polanco, M. Rivero-Urgell, R. Chifre, S. Johnston et M. Martin-Esteban. 2010. "The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy." *Pediatr Allergy Immunol* 21 (4 Pt 1): 577-85. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00991.x>.
- Savino, F., E. Castagno, G. Monti, P. Serraino, A. Peltran, R. Oggero, S. Fanaro, V. Vigi et L. Silvestro. 2005. "Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life." *Acta Paediatr Suppl* 94 (449): 115-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02166.x>.
- Vandenplas, Y., E. De Greef, B. Hauser et Group Paradice Study. 2014. "Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy." *Eur J Pediatr* 173 (9): 1209-16. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2308-4>.
- Vivatvakin, B. et V. Buachum. 2003. "Effect of carob bean on gastric emptying time in Thai infants." *Asia Pac J Clin Nutr* 12 (2): 193-7.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif à une demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons dès la naissance jusqu'à 6 mois, en cas d'allergies aux protéines de lait de vache ou d'intolérance au lactose, associées à de la régurgitation. Saisine 2023-SA-0129. Maisons-Alfort : Anses, 8 p.