

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 juin 2021

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 à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 6 mois 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 3 février 2020 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'évaluation de justificatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des régurgitations 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.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement européen n°2016/128 qui abroge la directive 1999/21/CE à compter du 22 février 2019, 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.

Pour la composition nutritionnelle autre que les vitamines et minéraux, et lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, les DADFMS spécifiquement destinées aux nourrissons se conforment aux dispositions de la directives 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

En réponse aux commentaires lors de l'évaluation initiale de 2019 (saisine 2017-SA-0025), le pétitionnaire a fourni un complément d'information au dossier initial. Le pétitionnaire a fait parvenir en février 2020, des résultats de tests d'allergénicité résiduelles et des références bibliographiques.

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 14 octobre 2020. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 18 mars 2021.

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 est basée 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'ESPGHAN¹, de la NASPGHAN² et sur des articles scientifiques sur ce sujet.

¹ ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES NUTRITION HUMAINE

3.1. Description du produit

Le produit est une préparation destinée aux nourrissons présentant des régurgitations. Il se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en boîte de 800 g afin de reconstituer une préparation à raison d'une mesure de 4,4 g pour 30 mL d'eau. Le nombre de biberons par jour et leur volume dépendent 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.

3.2. Population cible

Dans la précédente demande d'analyse de dossier du pétitionnaire, le produit ciblait des enfants de 0 à 1 an tandis qu'il cible désormais des enfants de 0 à 6 mois.

En l'absence de nouvelles données, le CES considère que le produit est destiné à des nourrissons de 0 à 6 mois souffrant de régurgitations.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition nutritionnelle

Fraction glucidique

Dans son précédent avis, l'Anses s'interrogeait sur l'impact du dépassement du seuil réglementaire du taux d'amidon (34 % au lieu de 30 %, soit 2,7 g d'amidon pour 100 mL de préparation au lieu des 2 g maximum recommandés) sur le poids des nourrissons au-delà d'un mois de prise.

Dans son nouveau dossier, le pétitionnaire présente une revue de la littérature concernant le rôle des glucides digestibles chez le nourrisson et le jeune enfant (Stephen *et al.* 2012). Celle-ci ne contient pas d'informations relatives à une prise de poids des nourrissons recevant des préparations contenant une teneur en amidon supérieure à 2 g/100 mL. Dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux substances contenues dans les préparations chez les enfants âgés de moins de 4 mois, l'Efsa a proposé en 2017 un apport maximal de 260 mL/kg/jour de préparation. Dans ces conditions, pour un poids moyen de 5 kg l'apport maximal en préparation est de 1300 mL/jour (Efsa (European Food Safety Authority) Scientific Committee 2017). De ce fait, une augmentation de la teneur en amidon de 0,7 g/100 mL au-delà de la teneur maximale autorisée conduirait à un apport supplémentaire de 9,1 g d'amidon/jour soit 36 kcal supplémentaires et représenterait une augmentation de 7,2 % de l'apport calorique total reçu par l'enfant, ce qui, selon le pétitionnaire, serait peu susceptible d'avoir un effet sur le poids.

Néanmoins, les données ne permettent pas de conclure quant à l'absence de risque du dépassement du seuil réglementaire. Par ailleurs, elles ne démontrent pas d'intérêt qui pourrait être lié à un dépassement de cette valeur seuil tel que constaté pour le produit du pétitionnaire.

Le CES estime que les nouveaux éléments apportés par le pétitionnaire ne permettent pas de justifier le dépassement du taux réglementaire d'amidon au regard du risque de prise de poids excessif des nourrissons consommant le produit.

Fraction protéique

Dans son précédent avis, l'Anses constatait une absence de justification de l'emploi de protéines partiellement hydrolysées.

Dans son nouveau dossier, le pétitionnaire fournit deux études pour justifier l'emploi de protéines partiellement hydrolysées. Ces dernières permettraient, selon lui, d'augmenter la vitesse de vidange gastrique. En effet, une vidange gastrique plus rapide serait susceptible de contribuer de manière indirecte à la diminution des régurgitations du nourrisson. Toutefois, la première étude (Indrio *et al.* 2017b) est insuffisante pour démontrer une augmentation de la vitesse de vidange gastrique dans la mesure où la méthode utilisée (l'échographie abdominale) n'est pas une méthode validée par l'ESPGHAN et la NASPGHAN (Rosen *et al.* 2018). De plus, cette étude montre l'efficacité sur les régurgitations de la préparation du pétitionnaire qui contient un épaississant (amidon) et des protéines hydrolysées. De ce fait, il est impossible de savoir la part de l'efficacité qui reviendrait à l'épaississant de celle qui pourrait revenir aux protéines hydrolysées. La seconde étude (Billeaud, Guillet, et Sandler 1990), utilise la scintigraphie gastrique, qui est en revanche une méthode validée pour évaluer la vidange gastrique. Cette étude conclut que la vidange gastrique est plus rapide chez les enfants allaités et ceux ayant reçu une préparation contenant des protéines de lactosérum partiellement hydrolysées en comparaison avec les enfants recevant d'autres types de préparations (à base de caséine ou de protéines de lactosérum non hydrolysées ou encore recevant une préparation acidifiée ou de lait de vache). Néanmoins, cette étude présente des limites méthodologiques avec notamment un faible nombre de participants, une absence de comparaison des groupes, une séparation des sous-groupes fondée sur des symptômes de reflux gastro-œsophagien et non des régurgitations simples.

Le CES considère que ces deux études n'apportent pas d'éléments de preuve rigoureux de l'intérêt d'utiliser des protéines de lactosérum partiellement hydrolysées pour la prise en charge des régurgitations chez les nourrissons.

Emploi de *Lactobacillus reuteri* :

Dans son précédent avis, l'Anses estimait que les données fournies par le pétitionnaire ne permettaient pas d'estimer l'apport quotidien de *L. reuteri* chez les forts consommateurs.

Dans son nouveau dossier, le pétitionnaire indique que la concentration moyenne de *L. reuteri* mise en œuvre dans son produit est de $6,9 \times 10^6$ UFC³/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 de $5,59 \times 10^8$ UFC / jour (avec un apport au 95^e centile de $9,32 \times 10^8$ UFC /jour). Or, dans son avis de 2010, l'Anses estimait que la sécurité d'emploi de la souche *L.reuteri* DSM 17938 en tant qu'ingrédient dans les préparations pour nourrissons était démontrée jusqu'à la concentration de 10^8 UFC/jour (Anses 2011).

³ UFC= unité formant colonie

Néanmoins, pour tenter de démontrer l'innocuité de son produit, notamment chez les forts consommateurs, le pétitionnaire s'appuie sur deux études :

- Une étude prospective, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo (Weizman, Asli, et Alsheikh 2005) qui a suivi pendant 12 semaines, 201 nourrissons de 4 à 10 mois (moyenne d'âge à 7 mois) répartis en trois groupes dont un recevant une préparation de suite enrichie avec *L. reuteri*. Les participants ont reçu jusqu'à $1,2 \times 10^9$ UFC/j de *L. reuteri* sans observer d'effets indésirables notamment au regard des paramètres anthropométriques. Néanmoins, l'échantillon étudié n'est pas représentatif de la population cible du produit car les nourrissons de l'étude étaient plus âgés que la population cible du produit du pétitionnaire (0-6 mois) et prenaient une préparation de suite et non une préparation pour nourrisson.
- Une étude d'intervention en double insu, randomisée et contrôlée avec un placebo (Papagaroufalis *et al.* 2014) menée sur 44 nourrissons nés à terme et en bonne santé exclusivement nourris jusqu'à 28 jours de vie avec une préparation infantile contenant des probiotiques *L.reuteri* à $1,2 \times 10^6$ UFC/ml (avec un apport au 95^e centile à $10,3 \times 10^8$ UFC/jour pour une consommation quotidienne de 863 mL) et comparés à 44 autres nourrissons recevant une préparation infantile sans probiotiques. Les auteurs n'ont pas observé de différences au niveau du pH sanguin, du comportement alimentaire, de la croissance et de la fréquence des pleurs. La faible taille de l'échantillon et la courte période d'exposition ne semblent toutefois pas suffisantes pour se prononcer sur l'innocuité de *L. reuteri* sur cette population spécifique.

En outre, le pétitionnaire fait valoir que *L. reuteri* a obtenu en 2007 le statut QPS⁴ par l'Efsa et en 2011 le statut GRAS⁵ par la FDA, en particulier dans ce dernier cas en cas d'ajout dans les préparations pour les nourrissons nés à terme.

Par ailleurs, dans un article récent, le BfR⁶ conclut que les données disponibles dans la littérature ne fournissent pas suffisamment de preuves d'efficacité de *L. reuteri* DSM 17938 pour le traitement des régurgitations du nourrisson et que pour évaluer la sécurité sur le long terme de l'utilisation de *L. reuteri* DSM 17938 dans les préparations pour nourrissons en bonne santé, des études contrôlées de plus longue durée avec un temps de suivi plus important seraient nécessaires (Bundesinstitut für Risikobewertung 2020).

Le CES estime que les études présentées et la littérature ne permettent pas d'écarter un risque lié au dépassement du seuil de 10^8 UFC/jour de *L. reuteri* notamment chez les forts consommateurs. Les données présentées ne permettent pas non plus de justifier son emploi dans ce produit.

3.3.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux aux valeurs réglementaires

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

⁴ QPS = *qualified presumption of safety*

⁵ GRAS = *generally recognized as safe*

⁶ BfR = *Bundesinstitut für Risikobewertung*

3.3.3. Comparaison 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.

3.3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire présente trois études réalisées avec sa préparation. La première a été conduite en 2010 sur 144 nourrissons nés à terme âgés en moyenne de 2,2 mois ($\pm 1,8$ mois), la deuxième en 2012 sur 177 nourrissons nés à terme âgés en moyenne de 2,3 mois (minimum de 10 jours et maximum de 8 mois) présentant des régurgitations, la dernière en 2017 sur 72 nourrissons âgés en moyenne de 60 jours ($59 \pm 8,2$ jours pour le groupe test et $60 \pm 5,3$ jours pour le groupe témoin). Dans les trois études proposées, la préparation du pétitionnaire a été administrée pendant 28-30 jours.

La première étude, dont le rapport n'était pas joint au dossier, conclut que le pourcentage de biberons ayant entraîné des régurgitations 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 régurgitation après un mois de prise du produit et que pour 73 % des nourrissons, les régurgitations se sont estompées dès la première semaine (Lachambre, Beck, et Oseka 2010).

La deuxième 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.

La dernière étude est randomisée, contrôlée en double insu (Indrio *et al.* 2017a) effectuée avec la préparation du pétitionnaire épaissie avec de l'amidon de maïs et de pomme de terre, en comparaison avec une préparation « standard » non épaissie pendant une durée de 4 semaines chez 72 nourrissons âgés de 1 à 4 mois présentant des régurgitations. Cette étude conclut que l'utilisation de la préparation du pétitionnaire diminue la fréquence journalière des régurgitations chez les nourrissons atteints de régurgitations fonctionnelles.

En l'absence de groupes témoins dans les deux premières études, et du fait que les régurgitations diminuent spontanément avec l'âge, le CES estime que seule la dernière étude rapporte une efficacité du produit du pétitionnaire sur la régurgitation des nourrissons si on la compare à celle d'une préparation pour nourrisson standard non épaissie.

Toutefois, aucune de ces études, conduite chez des nourrissons de 2 à 2,3 mois en moyenne, n'a duré plus de 30 jours, et aucune n'a rapporté de mesures du poids et de la croissance. Ainsi, le CES ne dispose pas d'assez d'informations pour évaluer les répercussions de la consommation du produit chez des nourrissons de 4 mois et plus.

3.3.5. Données technologiques

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

3.3.6. Projet d'étiquetage

Le pétitionnaire n'ayant pas apporté de nouveaux éléments (dont le projet d'étiquetage) concernant la mention « à base de protéines hydrolysées » sur l'étiquetage et en l'absence de présentation d'une nouvelle proposition d'emballage, le CES maintient sa suggestion d'enlever la mention en question.

En revanche, le CES prend note de l'intention exprimée par le pétitionnaire de retirer la mention « est hypoallergénique afin d'aider à réduire le risque d'allergie aux protéines de lait de vache ».

3.4. Conclusions 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 d'une préparation par de l'amidon est indiqué chez le nourrisson présentant des régurgitations, le dépassement de la teneur fixée par la réglementation ne semble pas justifié au vu des éléments présentés dans le dossier du pétitionnaire et il pourrait entraîner un risque de prise de poids excessive.

A partir des données fournies par le pétitionnaire, le CES estime que l'intérêt d'une hydrolyse partielle des protéines de lactosérum dans la prise en charge des régurgitations n'est pas démontrée. A ce titre, le CES confirme que la mention « à base de protéines hydrolysées » n'est pas justifiée.

Le CES estime que les données fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de conclure quant à la sécurité d'emploi de *Lactobacillus reuteri* chez les forts consommateurs de ce produit et que l'intérêt d'un tel dépassement n'est pas démontré.

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. 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 estime que le dossier ne permet pas d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des nourrissons de 0 à 6 mois souffrant de régurgitations, en particulier par manque de certaines données pour conclure quant à la sécurité d'emploi.

Roger Genet

MOTS-CLES

DADFMS, préparation pour nourrissons, régurgitations, reflux gastro-œsophagien, *Lactobacillus reuteri*.

KEYWORDS

FSMP (Foods for special medical purposes), infant regurgitation, gastroesophageal reflux, *Lactobacillus reuteri*.

BIBLIOGRAPHIE

- 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 ». Maisons-Alfort.
- Billeaud, C., J. Guillet, et B. Sandler. 1990. « Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk ». *European Journal of Clinical Nutrition* 44 (8) : 577-83.
- Bundesinstitut Für Risikobewertung. 2020. « Aktualisierte Stellungnahme zum Gesundheitlichen Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusatz von „Probiotika“: Stellungnahme Nr. 040/2020 des BfR vom 14. September 2020 », septembre. <https://doi.org/10.17590/20200914-121845>.
- Efsa (European Food Safety Authority) Scientific Committee. 2017. « Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. » *EFSA Journal*.
- Indrio, Flavia, Giuseppe Riezzo, Paola Giordano, Maria Ficarella, Maria Paola Miolla, Silvia Martini, Luigi Corvaglia, et Ruggiero Francavilla. 2017a. « Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on regurgitation and gastric motility ». *Nutrients* 9 (11) : 1181.
- Efsa. 2017b. « Effect of a Partially Hydrolysed Whey Infant Formula Supplemented with Starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Regurgitation and Gastric Motility ». *Nutrients* 9 (11). <https://doi.org/10.3390/nu9111181>.
- Lachambre, E., L. Beck, et E. Oseka. 2010. « Guigoz AR: une alternative aux régurgitations importantes du nourrisson. » *Abstract pédiatrie n°233*.
- 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* 33 (7) : 2-3.
- Papagaroufalis, Konstantinos, Aikaterini Fotiou, Delphine Egli, Liên-Anh Tran, et Philippe Steenhout. 2014. « A Randomized Double Blind Controlled Safety Trial Evaluating d-Lactic Acid Production in Healthy Infants Fed a *Lactobacillus reuteri*-containing

Formula ». *Nutrition and Metabolic Insights* 7 : 19-27.
<https://doi.org/10.4137/NMI.S14113>.

Rosen, Rachel, Yvan Vandenplas, Maartje Singendonk, Michael Cabana, Carlo DiLorenzo, Frederic Gottrand, Sandeep Gupta, et al. 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 ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 66 (3) : 516-54.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>.

Stephen, A., M. Alles, C. de Graaf, M. Fleith, E. Hadjilucas, E. Isaacs, C. Maffei, G. Zeinstra, C. Matthys, et A. Gil. 2012. « The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers ». *European Journal of Clinical Nutrition* 66 (7) : 765-79. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.27>.

Weizman, Zvi, Ghaleb Asli, et Ahmed Alsheikh. 2005. « Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents ». *Pediatrics* 115 (1) : 5-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1815>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2015). Avis relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Saisine 2014-SA-0072.

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 ». Maisons-Alfort.