

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

relatif à une demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de préparations à base de riz adaptées pour l'alimentation de nourrissons (0 à 6 mois) ou d'enfants en bas âge (6 mois à 3 ans) allergiques aux protéines lait de vache

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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 26 octobre 2012 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : « d'évaluation des justificatifs d'emploi de préparations à base de riz adaptées pour l'alimentation de nourrissons (0 à 6 mois) ou d'enfants en bas âge (6 mois à 3 ans) allergiques aux protéines lait de vache ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est une préparation pour nourrisson à base d'hydrolysate de protéines de riz formulée pour les nourrissons (âgés de moins de 6 mois) ou les enfants en bas âge (âgés de 6 mois à 3 ans) allergiques aux protéines de lait de vache.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et aux dispositions de l'article 1^{er}, paragraphe 3b, de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et aux dispositions de l'arrêté du 11/04/2008 relatif 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 collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 21 mars 2013, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition des produits

Pour 100 ml de produit reconstitué, la préparation pour nourrissons apporte 1,6 g de protéines (soit 9,5 % de l'apport énergétique total, AET), 7,6 g de glucides (soit 45 % de l'AET) sous forme de 6 g de maltodextrines et 1,6 g d'amidon de maïs, et 3,4 g de lipides (45,5 % de l'AET) dont 1,8 g d'acides gras saturés et 0,7 g de triglycérides à chaînes moyennes (TCM), 444 mg d'acide linoléique et 38 mg d'acide α -linoléique, pour un apport énergétique total de 68 kcal. L'indice protéique chimique de la préparation pour nourrissons est de 109 %. Le rapport acide linoléique/acide α -linoléique est de 11,7.

Pour 100 ml de produit reconstitué, la préparation de suite (pour les enfants en bas âge) apporte 2 g de protéines (soit 11,5 % de l'AET), 8,1 g de glucides (47,5 % de l'AET), sous forme de 6,4 g de maltodextrines et 1,7 g d'amidon de maïs, 3,1 g de lipides (41 % de l'AET) dont 1,6 g d'acides gras saturés et 0,7 g de TCM, 407 mg d'acide linoléique et 35 mg d'acide α -linoléique, pour un apport énergétique total de 68 kcal. L'indice protéique chimique de la préparation de suite est de 105 %. Le rapport acide linoléique/acide α -linoléique est de 11,6.

L'hydrolysate de protéines de riz est fabriqué à partir de concentré de protéines de riz traité par hydrolyse enzymatique des protéines. Les enzymes utilisées sont ensuite dénaturées par traitement thermique. La répartition des peptides selon leur poids moléculaire est la suivante : 9,7 % ont un poids moléculaire supérieur à 3500 Daltons ; 33,7 % ont un poids moléculaire compris entre 3500 et 1200 Daltons ; 28,6 % ont un poids moléculaire compris entre 300 et 1200 Daltons ; et 28 % ont un poids moléculaire inférieur à 300 Daltons.

Le lactose pouvant contenir des traces de protéines de lait de vache, les préparations en sont dépourvues ; les glucides sont ainsi apportés sous forme de maltodextrines et d'amidon de maïs précuit.

Les lipides sont apportés par un mélange d'huiles végétales (composé d'huiles de palme, palmiste, colza, tournesol et tournesol oléique). La fraction lipidique contient 21 % de TCM compte tenu des troubles de la digestion et de l'absorption pouvant accompagner l'allergie aux protéines de lait de vache. Les deux produits ne contiennent pas d'acide docosahéxaénoïque et d'acide arachidonique.

Les deux préparations apportent des sels minéraux, des vitamines, des nucléotides, de la L-carnitine, de la taurine, de la choline et de l'inositol. Leur osmolarité est de 200 mOsm/l.

Le CES « Nutrition humaine » note que le poids moléculaire le plus élevé n'est pas indiqué. En outre, avec 46,6 % de peptides de poids moléculaire inférieur à 1200 Daltons, cet hydrolysate se différencie des hydrolysates extensifs de protéines du lait de vache, qui en contiennent entre 84 et 96 %.

Le CES « Nutrition humaine » indique que l'enrichissement en L-Lysine, en L-Tryptophane, en minéraux et vitamines, et les teneurs en lipides (autres que les TCM), en énergie, en glucides, et autres substances (carnitine, inositol, choline, taurine, nucléotides) conduit à des teneurs conformes à la réglementation.

Le CES « Nutrition humaine » note que contrairement aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite à base de protéines de soja, ces produits ne contiennent pas de phyto-œstrogènes. Les préparations ne contiennent pas non plus d'inhibiteurs de protéase.

3.2. Utilisation prévue

Les deux préparations sont conditionnées en boîtes contenant 800 g de poudre à reconstituer à raison d'une mesure pour 30 mL d'eau. Le pétitionnaire mentionne les indications de reconstitution nécessaire en fonction de l'âge et du poids des nourrissons.

3.3. Etiquetage

L'étiquetage du produit comporte bien les informations nutritionnelles suivantes :

- la valeur énergétique (en kilojoules et en kilocalories), la teneur en macronutriments (pour 100 g de poudre et pour 100 mL de produit reconstitué) ;
- les quantités de vitamines et minéraux (pour 100 g de poudre et pour 100 mL de produit reconstitué) ;
- des instructions concernant la préparation, la conservation et l'élimination du produit, avec mention des risques pour la santé résultant d'une préparation ou d'une conservation inappropriées ;
- une section « avis important » suivie d'une mention relative à la supériorité de l'allaitement au sein, une mention recommandant de n'utiliser le produit que sur avis de personnes indépendantes qualifiées dans le domaine de la médecine, de la nutrition ou de la pharmacie, ou d'autres spécialistes responsables des soins maternels et infantiles.

3.4. Etudes réalisées avec les produits

Le pétitionnaire présente les résultats de quatre études d'intervention sur la croissance des nourrissons et des enfants en bas âge après administration de préparations à base de protéines de riz utilisées dans le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) ainsi qu'une méta-analyse. Ces études ont été réalisées avec des préparations dont la composition diffère, notamment en ce qui concerne la teneur en protéines du produit faisant l'objet de la saisine.

Tableau 1 : Composition nutritionnelle des préparations à base d'hydrolysate de protéines de riz utilisées dans les différentes études présentées par le pétitionnaire.

Composition pour 100 mL reconstitué	Produit de la saisine (1 ^{er} âge et 2 ^{ème} âge, resp.)	Produit utilisé dans l'étude d'Auria <i>et al.</i> 2003 (2 ^{ème} âge)	Produit utilisé dans l'étude d'Agostoni <i>et al.</i> 2007 (2 ^{ème} âge)	Produit utilisé dans l'étude de Savino <i>et al.</i> 2005 (1 ^{er} âge et 2 ^{ème} âge, resp.)	Produit utilisé dans l'étude de Reche <i>et al.</i> 2010 (1 ^{er} âge et 2 ^{ème} âge, resp.)
Protéines (g)	1,6 et 2	1,54	2,1	1,54 et 2,1	1,7 et 2,0
Glucides (g)	7,6 et 8,1	7,65	8,5	7,65 et 8,5	7,9 et 8,3
Lipides (g)	3,4 et 3,1	3,44	3,2	3,4 et 3,2	3,6 et 3,1
Energie (kcal)	68	68	68	68 et 71	71 et 69

La première étude, conduite chez 16 nourrissons âgés de 6 à 16 mois, présente des résultats distincts selon le mode d'alimentation, mais qui ne sont pas statistiquement significatifs (D'Auria *et al.* 2003). La faible puissance statistique de cette étude ne permet pas d'exclure qu'il existe une différence de croissance des enfants selon qu'ils consomment une préparation à base de soja ou une préparation à base d'hydrolysate de protéines de riz.

La deuxième étude a inclus 58 enfants présentant une APLV et 30 enfants sans APLV (comme groupe témoin). Parmi les enfants avec APLV, 15 ont reçu une préparation à base d'hydrolysate de

protéines de riz, 17 une préparation à base de protéines de soja et 26 une préparation contenant un hydrolysate poussé de caséine. L'attribution des types de préparations n'a pas été réalisée par tirage au sort, mais selon l'âge, les symptômes et les résultats des tests d'allergie. L'âge moyen d'entrée dans l'étude était d'environ 3 mois (mais on ne connaît pas la distribution) et les enfants ont été suivis pendant environ 2 ans. Le poids corporel a été mesuré à l'entrée dans l'étude, puis tous les 3 mois la première année, et tous les 6 mois la seconde. Le Z score du poids pour l'âge des enfants recevant l'hydrolysate de protéines de riz était significativement plus faible que celui du groupe témoin au cours des périodes 9-12 et 12-18 mois (Savino et al. 2005). Cette étude ne respecte pas les recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) permettant d'évaluer correctement la croissance des nourrissons. Notamment, l'étude ne rapporte pas les données de Z-score du poids pour la taille.

Dans la troisième étude, 160 nourrissons atteints d'APLV ont été inclus (Agostoni et al. 2007). L'âge au diagnostic variait de 3 à 6 mois. Trente-cinq n'ont pas achevé l'étude. Cinquante-deux étaient encore exclusivement au sein à 6 mois (32 en fin d'étude ; groupe témoin) et 108 ont été tirés au sort pour recevoir une préparation à base de soja (n = 32), d'un hydrolysate de protéines de riz (n = 30) ou d'un hydrolysate de caséine (n = 31). L'hydrolysate de protéines de riz utilisé était complété en lysine, tryptophane et thréonine (à des niveaux non précisés) contrairement aux deux produits proposés par le pétitionnaire qui ne sont complétés qu'en lysine et tryptophane. Les protéines de riz contiennent 3,39 g de thréonine par gramme de protéines contre 4,29 g pour le lait et 3,55 g pour le soja.

La croissance de chaque enfant a été mesurée à l'âge de 3, 6 et 12 mois. L'évolution statur pondérale n'était pas significativement différente selon les groupes. Cependant, en raison de la différence prévisible de profil en acides aminés entre l'hydrolysate de protéines de riz utilisé dans cet étude et les produits proposés par le pétitionnaire, cette étude n'a pas été retenue.

Dans la quatrième étude, 92 nourrissons ayant une APLV (avec un âge au diagnostic de 1 à 10 mois) recevaient une préparation à base d'un hydrolysate poussé de protéines du lait de vache ou un hydrolysate de protéines de riz, attribués par tirage au sort. Quarante-et-un enfants ont achevé l'étude et ont été suivis à 3 et 6 mois après l'inclusion, puis aux âges de 12, 18 et 24 mois. Cette étude n'a pas été spécifiquement conçue pour étudier la croissance des enfants et les résultats sur ce plan sont uniquement fournis en graphiques de Z-scores, entre la première visite et 18 mois (Reche et al. 2010). Il n'est pas possible de conclure faute d'analyses statistiques appropriées.

Une méta-analyse traite des études portant sur la croissance des nourrissons alimentés avec une préparation dont le riz est la source de protéines (Koo et al. 2007).

Sur les quatre études retenues par cette analyse, deux ont été rapportés plus haut (D'Auria et al. 2003 ; Savino et al. 2005).

Les résultats des deux autres études sont difficilement exploitables. En effet, dans la première étude, de la farine de riz, et non un isolat de protéines, a été utilisée comme source de protéines (Gastañaduy et al. 1990). Cette étude n'a inclus qu'un petit nombre d'enfants (égal à 17) étudiés sur une période trop brève (9 jours) pour apprécier la croissance. Dans la seconde étude, deux préparations ont été comparées, l'une à base de protéines de riz partiellement hydrolysées et l'autre à base de caséine de lait de vache non hydrolysée (Lasekan et al. 2006). Quarante-et-un nouveau-nés à terme en bonne santé ont reçu l'une des deux préparations après tirage au sort. Soixante-cinq ont achevé l'étude. Chaque enfant a été mesuré au début et après 2, 4, 8 et 16 semaines. La consommation de protéines dans le groupe recevant la préparation à base de riz a été nettement supérieure, de 13 à 40% selon l'âge, à celle du groupe recevant la préparation à base de caséine, ce qui est une conséquence attendue de l'importante différence de teneur en protéines des deux préparations et ne permet pas de comparer la croissance des deux groupes.

Sur le plan du risque allergique, l'étude de Fiocchi et al. (2006) a montré que 6 enfants sur 99 atteints d'APLV avaient des réactions cliniques IgE médiées (des IgE spécifiques anti-protéines de riz ayant été retrouvées) suite à la consommation d'une préparation à base de riz.

Le CES « Nutrition humaine » considère que les données actuelles ne permettent pas de conclure avec certitude que les préparations pour nourrisson à base d'hydrolysate de protéines de riz complété en lysine et du tryptophane permettent d'assurer une croissance normale des nourrissons et des enfants en bas âge. Par ailleurs, les résultats

présentés par le pétitionnaire montrent que les produits ne peuvent pas être considérés comme dépourvus d'allergénicité (ou « anallergénique » comme le pétitionnaire le précise dans sa communication aux professionnels de santé) et ceci devrait être signalé aux consommateurs et aux professionnels de santé.

3.5. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » indique qu'une seule étude a été construite selon les recommandations de l'ESPGHAN (Agostoni et al. 2007). Il s'agit cependant d'une étude portant sur un produit différent, complété en lysine, tryptophane et thréonine alors que les produits du pétitionnaire ne sont complétés qu'en lysine et en tryptophane. Pour cette raison, les conclusions de cette étude ne peuvent pas être extrapolées aux produits proposés par le pétitionnaire.

Trois autres études entrent dans le cadre de la saisine. La première étude rapporte un moindre z-score de poids sur l'âge avec l'hydrolysat de protéines de riz comparé au groupe témoin, mais les résultats ne permettent pas de conclure quant à une différence ou à une équivalence de croissance staturo-pondérale (Savino et al. 2005). Les deux autres études pourraient suggérer que les préparations à base d'hydrolysat de protéines de riz ne sont pas équivalentes aux autres préparations, mais elles ne permettent pas de conclure faute d'analyses statistiques appropriées (D'Auria et al. 2003 ; Reche et al. 2010). Deux dernières études portent sur des produits différents de ceux faisant l'objet de la saisine (Gastañaduy et al. 1990 ; Lasekan et al. 2006).

Le CES « Nutrition humaine » considère que les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure avec certitude que les préparations à base d'hydrolysat de protéines de riz complétées en lysine et tryptophane permettent d'assurer une croissance normale des nourrissons et des enfants en bas âge.

Le CES « Nutrition humaine » conclut qu'il est nécessaire de disposer d'études complémentaires portant sur les préparations du pétitionnaire et respectant les recommandations de l'ESPGHAN afin d'évaluer correctement la croissance des nourrissons.

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 ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Lait infantile, riz, allergie, protéines

BIBLIOGRAPHIE

Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D'Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. (2007) Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatric Allergy and Immunology* 11:1-8.

D'Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. (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.

Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, Marseglia GL, Pittschieler K, Tripodi S, Troncone R, Ranzini C. (2006) A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy.* 36(3): 311-6.

Gastañaduy A, Cordano A, Graham GG. (1990) Acceptability, tolerance, and nutritional value of a rice-based infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 11(2):240-6.

Koo WW, Lasekan JB. (2007) Rice protein-based infant formula: current status and future development. *Minerva Pediatr.* 59(1):35-41.

Lasekan JB, Koo WW, Walters J, Neylan M, Luebbbers S. (2006) Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J Am Coll Nutr.* 25(1):12-9.

Savino F, Castagno E, Monti G, Serraino P, Peltran A, Oggero R, Fanaro S, Vigi V, Silvestro L. (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.

Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, Johnston S, Martín-Esteban M. (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: 577-585.