

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2015

AVIS

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

**relatif à « un aliment diététique oral destiné à des fins médicales spéciales
hypoallergéniques pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons et enfants en bas
âge en cas d'allergie aux protéines de 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 6 août 2013 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'avis relatif à un aliment diététique oral destiné à des fins médicales spéciales hypoallergéniques pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons et enfants en bas âge en cas d'allergie aux protéines de lait de vache ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est une préparation pour nourrisson à base d'hydrolysats de protéines de lactosérum formulé pour les enfants de moins de 12 mois allergiques aux protéines de lait de vache.

Ce produit est soumis au règlement 609/2013 du parlement européen et du conseil du 12 juin 2013, aux dispositions de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et de l'arrêté du 11 avril 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 22 mai et le 11 septembre 2014, sur la base de rapports initiaux rédigés indépendamment par deux experts rapporteurs.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition du produit

Le produit est une préparation en poudre, conditionnée en boîtes de 450 g, à reconstituer dans l'eau (4,4 g pour 100 ml d'eau). Ce produit destiné aux enfants de 0 à 12 mois est un aliment complet, qui peut constituer la seule source d'alimentation.

Le produit reconstitué apporte pour 100 kcal, 11 g de glucides, 2,47 g de protéines, 5,13 g de lipides.

Le pétitionnaire présente la composition en acides aminés du produit (en mg / 100 kcal) et sa composition en acides gras (établi à partir d'informations indirectes). Rapporté à la matière grasse totale, les acides gras *trans* représentent moins de 3%, les acides myristique et laurique moins de 20%, et l'acide érucique moins de 1% des matières grasses totales. Le pétitionnaire indique que la teneur en phospholipides du produit est nulle. L'osmolarité est de 302 mOsm/l.

Le CES estime que la teneur totale en glucides, protéines et lipides est conforme à la réglementation (Cf. annexe I de l'arrêté du 11 avril 2008).

Le CES précise que, pour tous les acides aminés, la teneur du produit est supérieure à celle de la référence réglementaire (Cf. annexe V de l'arrêté du 11 avril 2008) qui s'applique pour les préparations à base d'hydrolysat de protéines contenant plus de 2,25 g/100 kcal de protéines. Le CES estime que les teneurs en acide laurique et myristique, en acides gras *trans*, en acide érucique et en phospholipides sont conformes à la réglementation (point 5.0 de l'annexe I de l'arrêté du 11 avril 2008).

Le CES estime que les teneurs du produit en minéraux, vitamines, nucléotides, autres nutriments (taurine, choline, L-carnitine et inositol) et contaminants (arsenic, plomb, mercure, cadmium) sont conformes à la réglementation.

Spécificité de la fraction protéique

Le pétitionnaire indique que l'hydrolyse enzymatique est obtenue avec un mélange d'alcalase et de pancréatine, cette dernière étant un mélange de trypsine, chymotrypsine et carboxypeptidases.

Le pétitionnaire précise que cette hydrolyse est suivie de deux étapes d'ultrafiltration afin d'assurer l'exclusion des peptides de poids moléculaire élevé ; ce même traitement est effectué sur le lactose ajouté dans le produit, afin d'hydrolyser les protéines résiduelles.

Répartition des poids moléculaires de l'hydrolysat

Le pétitionnaire indique que la fraction protéique est composée de 20% d'acides aminés et 80% de petits peptides. Il précise que 95% de ces peptides ont un poids moléculaire inférieur à 1000 daltons ; un très faible pourcentage des 5% restant comporte plus de 20 résidus acides aminés et présente un poids moléculaire compris entre 2400 et 4000 daltons. Le pétitionnaire indique que la quantité de protéines immuno-réactives est inférieure à 1 µg/g (1 ppm) de protéines totales.

Le CES précise qu'un poids moléculaire supérieur à 1400 Da semble requis pour que des peptides issus d'une hydrolyse du lactosérum puisse induire une réaction cutanée positive en réponse à un test allergique chez des patients allergiques aux protéines de lait de vache (Van Hoeyveld et al., 1998). Ainsi, on peut considérer que seule une très faible proportion de la fraction protéique du produit est susceptible d'induire une réaction cutanée positive.

Le CES estime que la composition du produit suit les critères retenus pour les mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysats de protéines, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés (arrêté du 23 février 2010).

3.2. Allergénicité

Caractère hypoallergénique du produit et croissance du nourrisson

Le pétitionnaire présente deux études relatives à l'évaluation du caractère hypoallergénique de la préparation et de la croissance des nourrissons et/ou enfants en bas âges souffrant d'APLV.

Niggemann et al. (2008), dans une étude d'intervention, multicentrique, randomisée ont comparé les manifestations allergiques et la croissance pendant 6 mois chez des nourrissons âgés de moins de 12 mois allergiques aux PLV, 32 nourris avec le produit et 30 avec une préparation à base d'acides aminés. Ils n'ont pas constaté de différence significative entre les deux groupes concernant le poids, la taille et le périmètre crânien. Le poids dans les deux groupes de nourrissons était légèrement inférieur aux standards de l'Euro-Growth. L'effet sur les manifestations allergiques, digestives et respiratoires a été comparable dans les deux groupes. L'effet sur la dermatite atopique a été moins marqué avec le produit du pétitionnaire.

Seul un résumé publié au congrès de l'ESPGHAN de 2011 est disponible pour l'étude de Vandenplas et al.. Cette étude d'intervention multicentrique randomisée a porté sur 86 nourrissons de la naissance à 6 mois avec suspicion d'APLV, recevant, jusqu'à l'âge de 8 mois, soit le produit, soit un hydrolysats poussé de caséine déjà présent sur le marché. Il n'y a pas eu de différence significative de croissance (poids, taille, périmètre crânien) évaluée à 10 mois entre les deux groupes, et l'amélioration des symptômes allergiques n'a pas été différente. Les deux formules ont été bien tolérées.

Les CES estime que ces études sont de qualité inégale avec, notamment, peu de données chiffrées, une caractérisation insuffisante des sujets avant introduction des formules et un score clinique mal explicité et non validé dans l'une des études. Cependant, les tests de tolérance orale et les tests cutanés de la première étude montrent une bonne tolérance de la préparation pour nourrissons chez 90% au moins des enfants atteints d'APLV, conformément aux exigences réglementaires.

Par ailleurs, le CES estime, en accord avec le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie, que la préparation pour nourrissons a montré une efficacité en termes de croissance des nourrissons et de prise en charge de l'APLV (Dupont et al. 2012).

Le CES « Nutrition humaine » considère donc que la mention d'hypo-allergénicité est justifiée.

Protéines immunoréactives

Le pétitionnaire précise que deux tests ont été mis en place pour qualifier la nature des protéines immunoréactives toujours présentes :

- une électrophorèse sur gel de polyacrylamide en conditions dénaturantes, avec coloration à l'argent ;
- un dosage de la β -lactoglobuline immunoréactive par méthode ELISA (dosage immuno-enzymatique sur support solide).

Le CES considère que le premier test, qui ne repose pas sur l'utilisation d'anticorps, ne permet pas de quantifier les protéines immunoréactives, ni même de les apprécier de façon semi-quantitative. En revanche, la méthode quantitative utilisée dans le second test est plus adaptée. Le pétitionnaire n'explique pas pourquoi il a choisi de ne doser que la β -lactoglobuline immunoréactive. Comme cette protéine est la plus résistante à l'hydrolyse enzymatique et compte-tenu de l'absence de réaction rapportée lors des tests allergologiques de provocation orale et des tests cutanés qui ont été réalisés chez des enfants souffrant d'allergie aux protéines de lait de vache, le CES estime qu'il n'est pas nécessaire d'exiger de dosages immuno-chimiques d'autres protéines.

3.3. Etiquetage

L'étiquetage du produit comporte, pour 100 mL de produit prêt à l'emploi, la valeur énergétique disponible exprimée en kilojoules et en kilocalories ainsi que la teneur en protéines, glucides et lipides, la quantité moyenne en vitamines et minéraux. La présence de lactose est clairement étiquetée. L'étiquetage indique la supériorité de l'allaitement maternel, l'indication de n'utiliser le produit que sur avis et contrôle médical et présente le produit comme « hypoallergénique, pour les besoins nutritionnels en cas d'allergie alimentaire des nourrissons et enfants en bas âge ».

Le CES estime que l'étiquetage est conforme à la réglementation.

Le CES précise toutefois que les hydrolysats de protéines ont souvent un goût amer désagréable, si bien que la mention « goût agréable, idéal pour une alimentation de longue durée » n'est pas acceptable car elle n'est pas justifiée par des données de palatabilité.

3.4. Conclusions du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » considère que la mention hypo-allergénique est justifiée.

Le CES « Nutrition humaine » estime que ce produit convient pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons et enfants en bas âge en cas d'allergie aux protéines de lait de vache.

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 ».

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Lait infantile, allergie aux protéines de lait de vache (APLV), hydrolysate de protéine.

BIBLIOGRAPHIE

Doucet D, Otter D.E, Gauthier S.F, Foegeding E.A (2003). Enzyme induced gelation of extensively hydrolyzed whey proteins by alcalase : peptide identification and determination of enzyme specificity. *J Agric Food Chem* 51, 6300-6308.

Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Darmaun D, Frelut ML, Ghisolfi J, Girardet JP, Goulet O, Hankard R, Rieu D, Vidailhet M, Turck D (2012). Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood : a commentary by the committee on nutrition of the French society of pediatrics. *Br J Nutr* 107, 325-338.

Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, Brunetti L, Mancino G, Tedeschi G, Guerzoni E, Indrio F, Laghi L, Miniello VL, Gobbetti M, De Angelis M (2012). Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatric Allergy Immunology* 23, 420-427.

Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandeplas Y (2012). Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children : ESPGHAN GI committee practical guidelines *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55, 221-229

Linder M, Fanni J, Parmentier M. Extraction (2004). Fractionnement et concentration des huiles marines. *OCL* 11, 123-130.

Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U (2008). Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 19, 348-354.

Van Hoeyveld EM, Escalona-Monge M, De Swert LFA, Stevens EAM (1998). Allergenic and antigenic activity of peptide fragments in a whey hydrolysate formula. *Clin Exp Allergy* 28, 1131-1137.