



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2007-SA-0083

Saisine liée n° 2004-SA-0241

Maisons-Alfort, le 12 novembre 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique contenant un probiotique, destiné aux nourrissons à partir de 6 mois et enfants en bas âge présentant un risque d'allergie

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 20 février 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 19 février 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant un aliment destiné à des fins médicales spéciales, contenant un probiotique et présenté comme « destiné aux nourrissons à partir de 6 mois et enfants en bas âge présentant un risque d'allergie ».

La demande d'évaluation concerne un aliment diététique contenant un probiotique, destiné à des fins médicales spéciales, soumis aux dispositions des arrêtés du 20 septembre 2000, du 5 juin 2003 et du 9 novembre 2004¹. Le produit est présenté par le pétitionnaire comme « destiné aux nourrissons après 6 mois et enfants en bas âge atteints de différents troubles digestifs ou présentant des manifestations allergiques ». Le produit est un hydrolysate poussé de caséine additionné d'un probiotique (*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)) à 0,02%.

C'est un aliment complet à utiliser dans le cadre d'une alimentation progressivement diversifiée ; 100 mL de préparation reconstituée (4,9 g de poudre pour 30 mL d'eau) apportent 72 kcal, 2,3 g de protéines, 7,8 g de glucides, 3,5 g de lipides (dont 0,61 g d'acide linoléique et 54 mg d'acide α -linoléique), 13,7 mg de choline, 12,2 mg d'inositol, 4,3 mg de taurine et 1,8 mg de L-carnitine ainsi que des vitamines, des sels minéraux et des oligo-éléments. L'osmolarité est de 260 mOsm.L⁻¹. Le produit évalué doit remplacer un aliment diététique similaire actuellement commercialisé pour le traitement des allergies aux protéines du lait de vache (APLV), qui diffère principalement dans sa composition par l'absence de probiotique.

L'estimation de la quantité journalière de probiotique ingérée est de 10⁸ à 10⁹ UFC selon le volume de préparation consommée (500 à 700 mL.j⁻¹ selon l'âge et la quantité d'aliments solides reçue). Le pétitionnaire indique que la seule allégation revendiquée est la suivante : « probiotique bon pour l'intestin » avec un logo sur l'étiquette.

En 2004, l'Afssa a évalué deux formules du produit, 1^{er} (1 LGG) et 2^{ème} âge (2 LGG), et les allégations concernant ces deux produits. Le pétitionnaire proposait les produits « 1 LGG » et « 2 LGG » « pour les besoins nutritionnels en cas d'APLV, ainsi que leurs manifestations cutanées (principalement dermatite atopique (DA)) et digestives ». Les conclusions de l'avis de l'Afssa du 15 décembre 2004 étaient les suivantes :

« L'Afssa estime qu'il existe des arguments scientifiques suggérant que l'apport du probiotique améliore l'effet de l'hydrolysate notamment sur la dermatite atopique et qu'il pourrait avoir des effets immunologiques intéressants, mais qu'en l'état actuel du dossier, les preuves d'un effet clinique manquent encore. Les résultats des études multi-centriques en cours sont donc indispensables pour apprécier l'intérêt éventuel et l'innocuité de l'addition de *Lactobacillus rhamnosus* GG au produit destiné aux nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache.

En outre, l'Afssa estime nécessaire de vérifier :

- que le probiotique reste actif sur une longue période, et suggère que le pétitionnaire fournisse une cinétique de l'activité en fonction de la durée de conservation du produit ;

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

¹ Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
Arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière ;
Arrêté du 9 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 5 juin 2003 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

- que le nouveau produit est sans incidence sur la croissance et est bien toléré au long cours. »

Le dossier actuel apporte des informations complémentaires concernant uniquement le produit « 2 LGG » deuxième âge destiné aux nourrissons à partir de 6 mois et enfants en bas âge qui présentent une APLV.

Le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », réuni le 19 juin 2007, rend l'avis suivant :

En ce qui concerne la vérification de l'activité du probiotique sur une longue période et la cinétique en fonction de la durée de conservation du produit :

Le pétitionnaire a mené des études de stabilité en fonction de la durée de conservation du produit : la teneur initiale contenue dans le produit est de 0,02% g de poudre, soit 10^8 UFC LGG par gramme. Des échantillons testés à intervalles réguliers pendant 15 mois comparant deux lots montrent une décroissance modérée permettant d'évaluer la quantité à plus de 10^7 CFU LGG par gramme au delà de cette durée. Le produit est donc stable. Toutefois, aucune donnée sur l'activité du probiotique en fonction du temps n'est disponible.

En ce qui concerne l'incidence sur la croissance et la tolérance au long cours :

Incidence sur la croissance : l'étude de Laitinen *et al.* (2004) est menée chez 159 enfants avec DA dont 14% avec une APLV, et ayant fait l'objet d'une étude randomisée avec administration du produit LGG de la naissance à six mois. La taille et le poids sont évalués jusqu'à quatre ans. Ni la DA, ni le probiotique n'entraînent de différence de taille à 4 ans. Le poids est significativement diminué en cas de DA : - 3,5% ($p < 0,02$). Le probiotique n'influe pas significativement sur le moindre poids : - 2,9% ($p = 0,056$). Il est à noter que les enfants avec DA se caractérisent par un apport nutritionnel et énergétique inférieur aux enfants sains, à 12 mois comme à 48 mois.

Tolérance du produit : le pétitionnaire a commercialisé le produit « 2 LGG », de janvier 2003 à novembre 2006, dans 11 pays européens sans effet indésirable grave et sans effet pouvant être lié au probiotique. Six signalements médicaux ont été colligés : l'un correspondait à une allergie sévère et a pu être rattaché à une allergie à l'hydrolysate de caséine. Les autres concernaient un refus de l'enfant lié au goût et des cas de vomissements. Un cas correspondait à un retard de croissance lié à la prise inopportune du produit 2^{ème} âge, avec inappétence du nourrisson.

Par ailleurs le pétitionnaire indique que deux groupes d'experts ont donné un avis favorable à l'introduction du probiotique LGG dans les préparations pour nourrissons. Le procédé a reçu la qualification « GRAS » (generally recognised as safe) pour un produit contenant un peu plus de LGG : 0,33% g de poudre. Cependant les experts indiquent qu'il peut exister des risques de translocation du probiotique chez des nourrissons en situation grave : porteurs de cathéters centraux, déficits immunitaires ou cardiopathies.

En ce qui concerne la démonstration d'un effet clinique :

Le pétitionnaire fournit une série de publications, faisant majoritairement référence à des nourrissons pendant le 1er semestre de la vie (période où est utilisé le produit premier âge), portant sur la colonisation intestinale, les effets immunologiques et cliniques (Petschow *et al.*, 2005) ; (Pohjavuori, 2004) ; (Rinne, 2005) ; (Viljanen, 2005) ; (Rautava ;2006) ; (Viljanen *et al.*, 2004).

Les modifications immunologiques corroborent les connaissances actuelles sur les facteurs de protection de l'allergie alimentaire. Toutefois, l'utilité de débiter l'administration d'un probiotique à 6 mois n'est pas démontrée sur le plan clinique. Il n'est rapporté aucune étude clinique démontrant l'efficacité d'utilisation du produit « 2 LGG » par rapport au produit sans probiotique dans la population visée (nourrissons de plus de 6 mois ou enfants en bas âge allergiques aux protéines du lait de vache).

En 2004, le pétitionnaire avait fait état d'une étude multicentrique en cours, mais elle devait concerner des nourrissons âgés de 2 à 3 mois. On peut s'interroger sur l'utilité d'un produit 2^{ème} âge (contenant un probiotique à effet préventif) pour des enfants de plus de 6 mois, alors que les enfants souffrant d'APLV sont en général traités dès le 3^{ème} mois. Il est importante de savoir si l'introduction du probiotique LGG permet d'améliorer le taux d'efficacité du traitement.

En ce qui concerne l'allégation :

L'allégation « probiotique bon pour l'intestin » est vague et n'est pas démontrée.

En ce qui concerne l'étiquetage :

L'étiquetage du produit « 2 LGG » sera équivalent à celui du même produit « 2 » actuellement commercialisé sans probiotique, avec en plus la mention « culture de *Lactobacillus rhamnosus* GG 0,02 % » dans la liste des ingrédients et le logo « probiotique bon pour l'intestin ».

Il n'est pas prévu d'indiquer sur l'étiquette que le produit ne doit pas être donné aux nourrissons ou enfants en bas âge ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis.

En conclusion, l'Afssa considère que le pétitionnaire a montré la stabilité de la souche LGG en fonction de la durée de conservation du produit. La souche LGG a été reconnue « GRAS » et la tolérance et l'innocuité sont démontrées (sous réserve de ne pas prescrire ce produit en cas de déficit immunitaire).

Toutefois, le traitement de l'APLV est souvent envisagé vers l'âge de trois mois et les études cliniques publiées ont été majoritairement menées chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Aucune étude ne documente l'effet positif additif de probiotiques administrés après six mois chez des enfants pris en charge dès leur premier âge par un hydrolysate poussé de caséine.

Des compléments d'information sont nécessaires :

- la meilleure efficacité du produit « 2 LGG » par rapport au même produit sans probiotique, pour des nourrissons de plus de 6 mois ou des enfants en bas âge souffrant d'APLV, doit être démontrée par une étude clinique comparative.

L'étiquetage doit préciser que :

- le produit est contre-indiqué chez les enfants qui présentent un déficit immunitaire congénital ou acquis.

Par ailleurs, l'allégation « probiotique bon pour l'intestin » proposée pour ce produit est imprécise et n'est pas justifiée.

Bibliographie :

- Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Lagstrom H, Isolauri E. (2005) Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr.* 4:565-74.
- Petschow BW, Figueroa R, Harris CL, Beck LB, Ziegler E, Goldin B. (2005) Effects of feeding an infant formula containing *Lactobacillus* GG on the colonization of the intestine: a dose-response study in healthy infants. *J Clin Gastroenterol.* 39:786-90.
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. (2004) *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 114:131-6.
- Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. (2006) Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res.* 60:221-4.
- Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. (2005) Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr.* 147:186-91
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2005) Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 60:494-500.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. (2005) Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 16:65-71.

Mots clefs : aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, hydrolysate de protéines, *Lactobacillus rhamnosus* GG, allergie aux protéines de lait de vache (APLV), dermatite atopique.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND