

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 10 mars 2017

## AVIS

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

#### relatif à l'évaluation de l'allégation « hypoallergénique » figurant sur une préparation pour nourrissons

---

*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 22 juillet 2015 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : « évaluation des éléments scientifiques pour justifier la conformité de l'allégation « hypoallergénique » (correspondant à une réduction du risque d'allergie aux protéines du lait) figurant sur une préparation pour nourrissons, aux conditions d'autorisation fixées par le point 2 de l'annexe IV tel que prévu par l'article 16.3 de l'arrêté du 11 avril 2008 concernant les préparations pour nourrissons et préparations de suite.

#### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande concerne une préparation infantile destinée aux nourrissons à risque d'allergie, formulée à partir de lait de vache. Il s'agit d'évaluer les éléments scientifiques à l'appui de l'allégation « hypoallergénique » (correspondant à une réduction du risque d'allergie aux protéines du lait) figurant sur cette préparation.

D'un point de vue réglementaire, ce produit est encadré par les textes suivants :

- Règlement UE n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas-âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale ;
- Directive 2006/141 modifiée de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite ;
- Arrêté du 11 avril 2008 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

L'Anses a rendu un premier avis sur ce produit (Anses, 2014) dans lequel le CES « Nutrition humaine » concluait sur l'insuffisance des éléments présentés par le pétitionnaire pour justifier l'allégation « hypoallergénique » qualifiant la préparation pour nourrissons. Le CES soulignait les limites suivantes dans l'argumentaire du pétitionnaire :

- « la notion d'hypoallergénicité des hydrolysats de protéines est fondée sur une littérature trop ancienne qui rend mal compte de l'état actuel des connaissances sur le sujet ;
- la caractérisation des protéines immunoréactives du produit est incomplète ;
- les paramètres mesurés dans l'étude réalisée avec le produit sur un modèle murin de sensibilisation aux protéines du lait de vache sont insuffisants pour affirmer la tolérance du produit. »

En outre, le CES rappelait que l'efficacité clinique chez l'enfant, non démontrée dans le cadre de ce dossier, demeure le critère capital pour évaluer les effets d'un produit sur la santé.

Le pétitionnaire a complété et mis à jour son dossier au regard des remarques formulées dans le précédent avis de l'Anses (Anses, 2014). Le CES a examiné ces nouveaux éléments dans le cadre de l'expertise rapportée ci-après.

## **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 (2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 12 octobre 2016 et le 1<sup>er</sup> février 2017, sur la base d'un rapport initial rédigé par un rapporteur.

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 de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **3.1. Analyse des nouveaux éléments à l'appui de l'allégation revendiquée**

Le pétitionnaire a complété son analyse de la littérature avec vingt-quatre références publiées entre 2010 et 2014 portant sur des formules à base d'hydrolysats poussés de caséine et/ou lactosérum, et sur les recommandations récentes des sociétés savantes concernant la prévention primaire de l'allergie. Selon le pétitionnaire, les principales revues et méta-analyses identifiées convergent vers un rôle préventif des préparations à base d'hydrolysats de protéines par rapport aux préparations à base de protéines intactes de lait de vache chez le nourrisson à risque allergique. Cette conclusion est essentiellement fondée sur les résultats d'une étude prospective contrôlée avec répartition au hasard et double insu comparant trois préparations hydrolysées (protéines de lactosérum partiellement hydrolysées, protéines de lactosérum largement hydrolysées et protéines de caséine largement hydrolysées) avec une formule standard de protéines non hydrolysées sur l'incidence de l'allergie pendant 10 ans chez 2 252 nourrissons (von Berg *et al.*, 2007 ; von Berg *et al.*, 2013). Cette étude indique une réduction de l'incidence des manifestations allergiques et de la dermatite atopique dans la population en intention de traitement dans les trois groupes ayant reçu les préparations à base de protéines hydrolysées. Dans la population *per protocol*, les auteurs observent que l'effet préventif est supérieur avec les préparations à base de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées.

Le CES rappelle que le produit est composé de 40 % de protéines hydrolysées de caséine et de 60 % de protéines hydrolysées de lactosérum. L'étude présentée par le pétitionnaire ne portant pas sur un mélange de protéines hydrolysées de lactosérum et de caséine, les résultats obtenus avec des protéines hydrolysées de caséine d'une part et des protéines hydrolysées de lactosérum d'autre part ne permettent pas de présager des effets d'un mélange des deux hydrolysats. Par ailleurs, le CES relève que le pétitionnaire n'a pas discuté les résultats des vingt-quatre études

identifiées dans sa nouvelle recherche bibliographique ni même indiqué s'il existe des éléments sur l'efficacité des formules associant des protéines hydrolysées de caséine et de lactosérum. Le CES estime donc que la mise à jour de la littérature réalisée par le pétitionnaire ne permet pas de documenter l'efficacité de sa formule dans la prévention des manifestations atopiques chez un nourrisson à risque atopique.

### **3.2. Caractérisation des protéines immunoréactives du produit**

Dans le précédent avis de l'Anses (Anses, 2014), le CES estimait que la méthode utilisée par le pétitionnaire pour déterminer la quantité de protéines immunoréactives était insuffisamment détaillée.

Le pétitionnaire apporte dans son nouveau dossier quelques éléments précisant la méthode de dosage des protéines immunoréactives et quelques résultats de leur quantification dans le produit fini.

Le CES estime que les nouveaux éléments apportés par le pétitionnaire ne répondent pas précisément à sa demande en raison de l'absence de données relatives à la spécificité et à la sensibilité des anticorps utilisés, ainsi qu'aux limites de détection et de quantification du test.

### **3.3. Absence de réaction de sensibilisation chez l'animal**

Le pétitionnaire présente à nouveau l'étude d'hypoallergénicité réalisée avec son produit. Trente souris sensibilisées par voie parentérale aux protéines de lait de vache ont reçu par gavage des protéines intactes de lait de vache ou l'hydrolysate ou un solvant (servant de témoin négatif). L'évolution clinique a été suivie pendant 2 h puis les animaux ont été sacrifiés pour des prélèvements tissulaires.

Les résultats indiquent l'absence de manifestations allergiques chez les souris ayant reçu l'hydrolysate, comme chez les souris non allergiques, alors que les souris ayant reçu les protéines intactes présentent des réactions allergiques, intermédiaires à sévères.

Dans le précédent avis de l'Anses, le CES estimait que le protocole de cette étude permettait d'évaluer la capacité de l'hydrolysate à déclencher une réaction allergique, mais pas son pouvoir sensibilisant. Les nouveaux éléments transmis par le pétitionnaire indiquent que cette évaluation nécessite de nouveaux tests que le pétitionnaire déclare vouloir réaliser. En l'absence des résultats de ces tests, le CES estime que le potentiel sensibilisant de l'hydrolysate demeure inexploré.

### **3.4. Conclusions du CES**

Le CES relève que le pétitionnaire a bien mis à jour la bibliographie, comme cela avait été demandé dans le précédent avis de l'Anses, mais les éléments présentés concernent soit les effets de préparations à base d'hydrolysate de caséine, soit de lactosérum mais pas ceux d'un mélange des deux hydrolysats. Le produit étudié consistant en un mélange de deux hydrolysats, les résultats de la littérature ne suffisent pas à justifier l'allégation « hypoallergénique ».

Les informations apportées pour caractériser les protéines immunoréactives et pour décrire l'étude de sensibilisation chez l'animal sont jugées insuffisantes et ne modifient donc pas les réserves exprimées à ce sujet par l'Anses dans son précédent avis.

Au total, le CES estime que le pétitionnaire n'a pas apporté les éléments complémentaires demandés dans le précédent avis de l'Anses pour justifier l'allégation d'hypoallergénicité.

#### **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 ».

**Dr Roger GENET**

#### **MOTS-CLES**

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), nourrisson, allégation, protéine, caséine, lactosérum, hydrolysate, allergie

*Food for special medical purpose, infant, claim, protein, casein, whey, hydrolysate, allergy*

#### **BIBLIOGRAPHIE**

von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group (2007) Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 119(3):718-25.

von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group (2013) Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 131(6):1565-73.