

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 mars 2020

## **AVIS**

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

**relatif à « une demande d'évaluation de compléments d'information relatifs à une denrée alimentaire destinée des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel de coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal. »**

---

*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 31 janvier 2019 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 des compléments d'information relatifs à une denrée alimentaire destinée des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel de coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal.

#### **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 coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal.

Cette DADFMS 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<sup>er</sup> de l'arrêté du 20 septembre 2000, pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois et à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au

paragraphe 3c de l'article 1<sup>er</sup> de ce même arrêté, dans la mesure où, au-delà de 6 mois, cette préparation doit être utilisée dans le cadre d'un régime alimentaire diversifié.

Elle est soumise aux dispositions réglementaires de la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, 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.

Un premier avis relatif à cette DADFMS a été rendu le 16 novembre 2018 dans lequel le CES « Nutrition humaine » concluait que la formulation du produit du pétitionnaire était conforme aux exigences réglementaires relatives à la composition des préparations pour nourrissons et préparations de suite et convenait donc aux besoins nutritionnels des nourrissons. En revanche, le CES exprimait les réserves suivantes :

- les valeurs des concentrations de *Lactobacillus reuteri* dans le produit en poudre et reconstitué n'étaient pas fournies, ce qui ne permettait pas de se prononcer sur la pertinence de l'ajout de *L reuteri* dans le produit ;
- l'évolution des coliques étant spontanément favorable aux cinq mois de l'enfant, la destination du produit aux enfants de plus de cinq mois n'était pas pertinente ;
- les arguments pour justifier « l'action colique » évoquée sur l'étiquetage étaient jugés insuffisants. Ainsi on ne disposait pas de preuve que l'usage d'un produit à faible teneur en lactose ou contenant des protéines partiellement hydrolysées fût efficace dans la prise en charge des coliques du nourrisson.

Le CES rappelait également que les protéines partiellement hydrolysées ne devaient en aucun cas être utilisées pour la prise en charge des allergies.

Le pétitionnaire a fourni des éléments relatifs à l'action de son produit sur la diminution des coliques du nourrisson. La présente saisine a ainsi pour objet de déterminer, à la lumière de ces nouveaux éléments, si la composition nutritionnelle du produit permet d'améliorer le confort des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel de coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal.

## **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 d'expertise a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs, lors de la séance du 11 octobre 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni le 19 décembre 2019.

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 NUTRITION HUMAINE

#### 3.1. Analyse des données fournies par le pétitionnaire

- Concernant l'ajout de *Lactobacillus reuteri*

Dans son avis du 16 novembre 2018, le CES n'avait pas pu se prononcer sur la pertinence de l'ajout de *Lactobacillus reuteri* dans la préparation infantile du fait de l'absence de mention sur les concentrations de *L reuteri* présentes dans le produit et après reconstitution.

Le pétitionnaire justifie l'efficacité de l'ajout *L. reuteri* DSM17938 sur le traitement de la colique, en citant la publication de Gutierrez-Castrellon *et al.* (2017). Cette revue et méta-analyse inclut cinq études randomisées contrôlées (dont quatre en double insu), pour un total de 357 nourrissons, et évaluant l'effet de *L. reuteri* par comparaison avec un placebo. Quatre de ces études ont été réalisées chez des enfants allaités (Savino *et al.* 2007, Szajewska *et al.* 2013, Sung *et al.* 2014, Chau *et al.* 2015). La seule étude réalisée à la fois chez des nourrissons allaités et des nourrissons recevant des préparations infantiles ne montre pas d'effet (Sung *et al.* 2014). Les auteurs de la méta-analyse concluent que la consommation de *L. reuteri* à hauteur de  $10^8$  UFC/j est associée à une diminution de la durée quotidienne des pleurs (différence de moyennes pondérées -51,3 min/j [-30,5 : -72,2],  $P=0,0001$ ,  $I^2 = 42 \%$ ).

Le pétitionnaire indique que « la concentration de *L. reuteri* est de  $3,9 \cdot 10^6$  UFC/g de poudre après une année de vie. La quantité moyenne de *L. reuteri* reçue par jour par un nourrisson dont la consommation de lait suit les recommandations mentionnées sur l'étiquetage est de  $7,4 \cdot 10^8$  UFC/g de lait reconstitué ».

Le CES « Nutrition Humaine » remarque que cette dernière valeur ou unité, mentionnée par le pétitionnaire est erronée et ne peut conclure sur ce point.

- Concernant la réduction de la teneur en lactose

Dans son avis du 16 novembre 2018, le CES avait émis des réserves sur le lien entre la réduction de la teneur en lactose du produit et les manifestations des coliques du nourrisson, devant une faible puissance des études présentées en termes de méthodologie et notamment d'effectifs.

Le pétitionnaire rappelle que les coliques ont une origine multifactorielle et que la baisse de la teneur en lactose peut se justifier du fait d'une activité lactasique transitoirement réduite en raison de l'immaturation digestive. Aucune nouvelle publication n'est apportée pour étayer cet argument, le pétitionnaire arguant seulement que les préparations infantiles d'autres marques ayant une indication « anti-colique » ont des teneurs abaissées en lactose.

Le CES souligne que les glucides du lait maternel, aliment nutritionnel de référence pour les nourrissons, sont essentiellement du lactose et que les nourrissons allaités ne présentent pas pour autant davantage de coliques. Par ailleurs, le Groupe francophone d'hépatologie-gastroentérologie et nutrition pédiatriques considère que la supplémentation en lactase n'apporte pas de bénéfice clinique<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/coliques-du-nourrisson/>

- Concernant l'usage des protéines solubles partiellement hydrolysées

Dans son avis du 16 novembre 2018, le CES avait également émis des réserves sur l'utilisation des protéines partiellement hydrolysées pour la prise en charge des coliques du nourrisson. Les études initialement présentées s'intéressaient à l'effet de l'hydrolyse protéique partielle sur divers troubles digestifs sans que l'efficacité des protéines partiellement hydrolysées sur les troubles digestifs puisse être établie.

Dans sa réponse, le pétitionnaire cite deux revues. La revue de Vandenplas *et al.* (2014), non systématique, indique qu'il n'existe pas d'étude clinique randomisée pour valider l'intérêt des protéines partiellement hydrolysées chez les nourrissons présentant des coliques mais conclut que l'utilisation de préparations en contenant pourrait avoir un intérêt dans certains troubles digestifs. L'autre revue (Gutierrez-Castrellon *et al.* 2017), systématique, rapporte cinq études randomisées contrôlées (Berseth *et al.* 2009, Lucassen *et al.* 2000, Savino *et al.* 2006, Arikan *et al.* 2008, Vandenplas *et al.* 2013) dont une qui traite des effets des protéines hydrolysées sur la régurgitation (Vandenplas *et al.* 2013). Parmi les quatre études portant sur les coliques, seules deux sont en double insu (Lucassen *et al.* 2000, Berseth *et al.* 2009). L'étude de Berseth *et al.*, qui porte sur 159 nourrissons irritables, compare l'effet d'une préparation à base de soja et une préparation à base de protéines partiellement hydrolysées et à teneur réduite en lactose. Cette étude conclut, à un effet similaire des deux préparations sur les paramètres étudiés, dont les pleurs prolongés. L'étude de Lucassen *et al.* porte sur 38 nourrissons âgés en moyenne de 8 semaines et dont les pleurs duraient plus de 3 heures par jour (Lucassen *et al.* 2000). Les nourrissons ont été répartis en deux groupes, l'un recevant pendant une semaine une préparation standard à base de protéines de lait de vache, l'autre, recevant pour la même durée une préparation à base de protéines partiellement hydrolysées. La durée des pleurs a diminué dans les deux groupes, de manière plus marquée dans le groupe recevant les préparations à base de protéines partiellement hydrolysées : la différence moyenne de réduction des pleurs pendant la semaine d'intervention était de 77 min/j ( $P = 0,01$ ). Après ajustement sur le sexe et la durée des pleurs à l'inclusion, la différence entre les deux préparations reste significative (différence = 47 min,  $P = 0,04$ ). Les auteurs concluent que la préparation à base de protéines partiellement hydrolysées est efficace pour réduire les pleurs dans le cadre de la colique du nourrisson.

Le CES estime que l'étude de Lucassen indique un effet bénéfique des protéines partiellement hydrolysées sur les pleurs du nourrisson mais que cette étude devrait être confirmée par d'autres études randomisées, contrôlées et en double insu.

- Concernant l'effet du produit

Le pétitionnaire cite une étude d'observation réalisée en France chez 815 nourrissons de moins de cinq mois (Jung *et al.* 2017) présentant des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (évalués par des paramètres tels que régurgitation, constipation, diarrhée et pleurs prolongés) et évaluant l'effet des recommandations des médecins (conseils diététiques et de mode de vie, massages, etc.) sur la qualité de vie. Cette étude ne rapporte pas d'effet spécifique d'un type de préparation sur les coliques, aussi est-elle jugée peu pertinente pour l'évaluation du produit.

- Concernant l'évolution spontanément favorable des coliques vers l'âge de 5 mois, rendant la destination du produit aux enfants de plus de cinq mois non pertinente

Le pétitionnaire n'évoque pas ce point dans sa réponse.

- Concernant le fait que les protéines partiellement hydrolysées ne doivent en aucun cas être utilisées pour la prise en charge des allergies

Le pétitionnaire convient que l'intégration des protéines partiellement hydrolysées dans son produit est sans lien avec le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache.

### **3.2. Conclusion du CES « Nutrition humaine »**

Le CES réitère sa conclusion sur la non pertinence d'une telle préparation pour les nourrissons de plus de 5 mois.

Le CES « nutrition humaine » conclut que les éléments fournis par le pétitionnaire ne permettent pas de démontrer l'action anti-colique de son produit. Il relève notamment que :

- la concentration de *L. reuteri* dans la préparation reconstituée n'est pas clairement fournie ;
- les études citées pour montrer l'action anti-colique de *L. reuteri* ont été réalisées chez des enfants allaités et ne permettent pas de conclure à une efficacité chez des nourrissons recevant les préparations pour nourrissons ;
- les données fournies par le pétitionnaire pour évaluer l'effet des préparations à base de protéines partiellement hydrolysées ne sont pas suffisantes pour démontrer l'action anti-colique.

Ainsi le niveau de preuve associé à la possible action anti-colique de la préparation est faible.

Par ailleurs, le CES signale des nouvelles données suggérant un risque d'allergies alimentaires plus élevé associé à la consommation des protéines partiellement hydrolysées (Davisse-Paturet *et al.* 2019).

## **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 ». Elle rappelle que son avis du 16 novembre 2018 avait d'ores et déjà conclu au fait que le produit examiné convenait aux besoins nutritionnels des nourrissons. Le présent avis pointe l'insuffisance du niveau de preuve associé à l'efficacité de l'action anti-colique revendiquée par le pétitionnaire.

Dr Roger Genet

**MOTS-CLES**

DADFMS, préparation pour nourrissons, lactose, protéines partiellement hydrolysées, *Lactobacillus reuteri*. Coliques, nourrisson

**BIBLIOGRAPHIE**

- Arikan, D., H. Alp, S. Gozum *et al.* 2008. "Effectiveness of massage, sucrose solution, herbal tea or hydrolysed formula in the treatment of infantile colic." *J Clin Nurs* 17 (13):1754-61. doi: 10.1111/j.1365-2702.2007.02093.x.
- Berseth, C. L., W. H. Johnston, S. I. Stolz *et al.* 2009. "Clinical response to 2 commonly used switch formulas occurs within 1 day." *Clin Pediatr (Phila)* 48 (1):58-65. doi: 10.1177/0009922808321897.
- Chau, K., E. Lau, S. Greenberg *et al.* 2015. "Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938." *J Pediatr* 166 (1):74-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
- Davisse-Paturet, C., C. Raheison, K. Adel-Patient *et al.* 2019. "Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort." *Pediatr Allergy Immunol* 30 (6):614-623. doi: 10.1111/pai.13094.
- Gutierrez-Castrellon, P., F. Indrio, A. Bolio-Galvis *et al.* 2017. "Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis." *Medicine (Baltimore)* 96 (51):e9375. doi: 10.1097/MD.00000000000009375.
- Jung, C., L. Beck, T. Hanh *et al.* 2017. "Quality of life of infants with functional gastrointestinal disorders : a large prospective observational study." *International Journal of Child Health and Nutrition* 6:7.
- Lucassen, P. L., W. J. Assendelft, J. W. Gubbels *et al.* 2000. "Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial." *Pediatrics* 106 (6):1349-54. doi: 10.1542/peds.106.6.1349.
- Savino, F., E. Palumeri, E. Castagno *et al.* 2006. "Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula." *Eur J Clin Nutr* 60 (11):1304-10. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602457.
- Savino, F., E. Pelle, E. Palumeri *et al.* 2007. "*Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study." *Pediatrics* 119 (1):e124-30. doi: 10.1542/peds.2006-1222.
- Sung, V., H. Hiscock, M. L. Tang *et al.* 2014. "Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial." *BMJ* 348:g2107. doi: 10.1136/bmj.g2107.
- Szajewska, H., E. Gyrczuk et A. Horvath. 2013. "*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *J Pediatr* 162 (2):257-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.



- Vandenplas, Y., S. Cruchet, C. Faure *et al.* 2014. "When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention?" *Acta Paediatr* 103 (7):689-95. doi: 10.1111/apa.12637.
- Vandenplas, Y., B. Leluyer, M. Cazaubiel *et al.* 2013. "Double-blind comparative trial with 2 antiregurgitation formulae." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57 (3):389-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e318299993e.