

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1<sup>er</sup> août 2022

## **AVIS**

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

**relatif à une demande d'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins  
médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons  
de 0 à 6 mois atteints de régurgitations**

---

*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 5 juillet 2021 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 d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons de 0 à 6 mois atteints de régurgitations.

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

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) adaptée pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 6 mois atteints de régurgitations.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 complétant le règlement (UE) n°609/2013 en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, 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.

Ce produit lorsque destiné à des nourrissons âgés de 0 à 6 mois, 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 la composition relative aux ingrédients autres que les vitamines et minéraux, et lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, les DADFMS spécifiquement destinées aux nourrissons se conforment aux dispositions du règlement (UE) n° 2016/127 concernant les préparations pour nourrissons et les 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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par un rapporteur lors de la séance du 10 mars 2022. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 21 avril 2022.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les recommandations de sociétés savantes européennes et internationales en la matière, notamment celles de l'ESPGHAN<sup>1</sup>, de la NASPGHAN<sup>2</sup> et sur des articles scientifiques sur ce sujet.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

### 3.1. Description du produit

Le produit est une préparation infantile destinée aux nourrissons de 0 à 6 mois présentant des régurgitations importantes et/ou persistantes. Il se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en boîtes de 800 g afin de reconstituer une préparation à raison d'une mesure de 4,5 g pour 30 mL d'eau. Le mode d'emploi, reproduit dans le dossier, indique le nombre de biberons à préparer par jour, de même que la quantité d'eau et le nombre de mesures par

<sup>1</sup> ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

<sup>2</sup> NASPGHAN : North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

biberon, en fonction du poids plutôt que de l'âge de l'enfant. Le pétitionnaire précise sur l'emballage que les quantités sont mentionnées à titre indicatif et qu'il est conseillé de suivre les conseils du médecin pour adapter les apports aux besoins du nourrisson.

**Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

### 3.2. Population cible

Le pétitionnaire mentionne que le produit est destiné aux nourrissons de 0 à 6 mois, en cas de régurgitations persistantes et/ou importantes dans le cadre d'une alimentation exclusive.

**Le CES « Nutrition humaine » note que le pétitionnaire ne définit pas les notions de sévérité et de persistance des régurgitations et il ne fait pas toujours référence à celles-ci dans le dossier.**

### 3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

#### 3.3.1. Composition nutritionnelle

La composition nutritionnelle du produit est conforme aux critères de composition des règlements (UE) n° 2016/127 et n° 2016/128. L'apport calorique est de 68 kcal pour 100 mL. L'apport en protéines est de 2,1 g/100 kcal. Le pétitionnaire précise que les protéines sont apportées pour moitié par des protéines solubles du lait et pour moitié par la caséine. L'apport en glucides est de 11,4 g/100 kcal, dont 10,3 g de lactose et 1,1 g d'amidon de maïs. L'amidon de maïs est apporté pour son rôle d'épaississant. Le produit apporte 5,0 g de lipides/100 kcal, provenant d'huiles végétales (palme, coprah, colza, tournesol et soja), d'huile de poisson et d'huile de *Mortierella alpina*. La teneur en acide linoléique est de 770 mg/100 kcal et celle d'acide  $\alpha$ -linoléique de 75 mg/100 kcal. Le produit apporte 26 mg/100 kcal d'acide docosahexaénoïque (DHA) conformément à la réglementation. Il apporte également 26 mg/100 kcal d'acide arachidonique (ARA).

Le produit contient de la taurine, de la carnitine, de la choline, de l'inositol et des nucléotides à des doses conformes à la réglementation.

Le produit contient également des fibres issues de la farine de graines de caroube à des doses conformes à la réglementation (3 % soit 0,34 g/100 mL). Le pétitionnaire indique que la farine de graines de caroube, qui est riche en galactomannanes, est utilisée dans les produits alimentaires pour ses propriétés épaississantes. Le pétitionnaire indique que la combinaison des deux épaississants (amidon de maïs et farine de graines de caroube) est efficace contre les régurgitations.

Enfin, le produit contient un émulsifiant (lécithine de soja) et des antioxydants (vitamines C et E). Ces éléments sont inclus dans la liste des additifs autorisés et ajoutés conformément aux doses autorisées par la réglementation.

#### 3.3.2. Comparaison et justification de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le pétitionnaire présente des tableaux permettant de comparer la composition en vitamines, minéraux et oligo-éléments du produit aux critères de compositions des règlements (UE) n° 2016/127 et n° 2016/128. La composition ne montre aucun dépassement des limites réglementaires et de sécurité.

**Le CES « Nutrition humaine » estime que le produit du pétitionnaire respecte la réglementation en vigueur concernant les apports en nutriments, aucun dépassement des limites maximales n'ayant été identifié.**

### **3.3.3. Comparaison avec les produits sur le marché**

Le produit est enrichi en farine de graines de caroube et d'amidon de maïs précuit, deux agents épaississants qui permettent d'augmenter la viscosité de la préparation dans l'estomac. Le pétitionnaire compare son produit avec onze autres préparations infantiles antirégurgitations disponibles sur le marché : deux préparations épaissies avec de l'amidon et de la farine de graines de caroube, deux préparations épaissies uniquement avec de l'amidon et sept épaissies uniquement avec de la caroube. Il présente les teneurs en amidon et en caroube de chacun de ces produits ainsi que le rapport protéines solubles/caséine (PS/C). Le pétitionnaire mentionne que des teneurs élevées en farine de graines de caroube (0,4 g/100 mL) sont associées à un accroissement de l'effort demandé au nourrisson pour ingérer la formule, alors que l'efficacité de l'épaississement avec la farine de graines de caroube a été démontrée dès 0,35 g/100 mL.

Enfin, il rappelle que son produit est enrichi en DHA, conformément à la réglementation en vigueur, mais également en ARA à des doses équivalentes au DHA, ce qui n'est pas le cas de tous les autres produits comparés.

**Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

### **3.3.4. Études réalisées avec le produit ou avec des produits de composition similaire**

Cinq études cliniques sont très brièvement présentées pour documenter l'efficacité de la farine de graines de caroube comme épaississant dans les préparations infantiles pour réduire la fréquence des régurgitations chez le nourrisson. Ces études portent sur des nourrissons de moins de 5 mois. Pour l'une des études, la référence citée ne correspond pas aux informations qui sont retranscrites et n'a donc pas été considérée. Pour trois autres études, les durées d'exposition à la préparation épaissie sont très courtes (entre 1 jour et 1 semaine). Parmi les quatre études qui ont été considérées, trois montrent des fréquences de régurgitations plus faibles après la consommation de la préparation épaissie (Miyazawa *et al.* 2007; Miyazawa *et al.* 2004; Wenzl *et al.* 2003) et la dernière indique qu'il y a plus de sujets asymptomatiques dans le groupe traité (Iacono *et al.* 2002).

Le pétitionnaire indique qu'aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté, cependant le CES « Nutrition humaine » note que dans un des essais (Iacono *et al.* 2002), 14 nourrissons sur 43 du groupe ayant reçu la préparation épaissie ont arrêté l'étude précocement pour cause de diarrhée. La teneur en caroube de la préparation utilisée dans cet essai n'était pas rapportée dans la publication.

Le pétitionnaire présente ensuite trois études cliniques évaluant l'efficacité de l'amidon de maïs comme agent épaississant. La dernière étude (Chevallier *et al.* 2009) ne comportant pas de groupe témoin consommant une préparation non épaissie, les résultats ne sont pas analysables pour évaluer l'efficacité de cet épaississement sur les régurgitations. Les deux études analysées ont rapporté une diminution des régurgitations lors de la consommation de la préparation épaissie (Chao et Vandenplas 2007; Xinias *et al.* 2005).

Enfin, le pétitionnaire présente une étude randomisée réalisée selon un protocole croisé pour évaluer l'efficacité d'une préparation infantile épaissie avec de la farine de graines de caroube

et de l'amidon de maïs comparée à celle d'une préparation infantile épaissie uniquement avec de la farine de graines de caroube. Cette étude menée chez 143 nourrissons âgés de 2 semaines à 5 mois a mis en évidence, après 4 semaines, une plus forte diminution de la fréquence des régurgitations avec la préparation associant la farine de graines de caroube et l'amidon de maïs qu'avec celle contenant uniquement de la farine de graines de caroube.

Il présente une autre étude sur l'efficacité des préparations épaissies avec de la farine de graines de caroube et de l'amidon après échec d'autres préparations. Néanmoins, les résultats de cette étude ne sont pas exploitables car il n'existe pas de comparateur externe (c'est-à-dire une préparation non épaissie, ou épaissie avec un seul des deux agents épaississants).

**Le CES « Nutrition humaine » note que les éléments fournis par le pétitionnaire sont en faveur d'une efficacité de l'épaississement de la préparation infantile avec de l'amidon, de la farine de graines de caroube ou une combinaison des deux sur la fréquence des régurgitations.**

Le pétitionnaire indique qu'un rapport PS/C < 1 entraîne la formation d'un flocculat à pH acide ; ce qui se traduit par un lait plus épais dans l'estomac. Il cite une étude rhéologique soulignant l'intérêt de ce rapport PS/C sur la viscosité du lait. Le pétitionnaire présente une étude évaluant l'intérêt de ce rapport PS/C dans la prise en charge des régurgitations mais la préparation étudiée comporte à la fois un épaississement à l'amidon et un rapport PS/C modifié, ce qui limite une telle interprétation des résultats.

**Le CES « Nutrition humaine » estime que les éléments apportés par le pétitionnaire ne permettent pas d'établir que le rapport PS/C du produit permet de réduire les régurgitations.**

Le pétitionnaire présente deux études conduites avec une version antérieure du produit proche de la version actuelle, vu que les modifications de composition apportées étaient liées aux évolutions réglementaires et ne concernaient pas les teneurs en farine de graines de caroube, en amidon ou le type d'amidon. La première étude clinique, non référencée, a été réalisée en 2015 auprès de 1377 nourrissons âgés en moyenne de 7 semaines et présentant des régurgitations sans être malades. Les enfants ont été vus à l'inclusion puis après 1 mois. Les résultats de cette étude ont montré que le nombre d'enfants avec des régurgitations importantes était plus faible 1 mois après l'inclusion, de même que la proportion d'enfants pleurant plus de 2 h/jour, celle des enfants présentant des selles trop dures ou au contraire trop liquides, et celle des enfants réclamant entre les repas.

**Le CES « Nutrition humaine » note que cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du produit car il s'agit d'une étude « avant/après », sans groupe témoin. Cela est d'autant plus vrai que les régurgitations diminuent naturellement avec l'âge.**

La deuxième étude, non référencée, est une étude *in vitro* réalisée en 2019 comparant différentes préparations : une préparation non épaissie, deux préparations épaissies avec de l'amidon et une préparation épaissie avec de l'amidon et de la farine de graines de caroube (équivalente au produit du pétitionnaire). Cette étude montre que la préparation épaissie avec de l'amidon et de la farine de graines de caroube a une viscosité supérieure à la préparation non épaissie et celles épaissies avec de l'amidon seul. Cette viscosité diminue au cours de la digestion et est similaire entre toutes les préparations épaissies à la fin de la digestion (120 min). Il est à noter que la viscosité est plus élevée lorsque le biberon est reconstitué à température ambiante (20°C) que lorsqu'il est reconstitué à chaud (37°C). Ainsi, le

pétitionnaire indique qu'il est important de reconstituer les biberons à chaud pour diminuer la viscosité de la préparation et permettre au lait de passer plus facilement dans la tétine.

**Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

### **3.4. Projet d'étiquetage**

Le projet d'étiquetage est conforme aux règlements (UE) n° 2016/127 et n° 2016/128. La population cible telle que définie dans le dossier est constituée des nourrissons de 0 à 6 mois présentant des régurgitations persistantes et/ou importantes. Néanmoins, dans le projet d'étiquetage, les notions de sévérité et de persistance ne sont pas précisées.

**Le CES « Nutrition humaine » considère que les notions de sévérité et persistance devraient apparaître sur l'étiquetage.**

### **3.5. Conclusions du CES « Nutrition humaine »**

**Le CES « Nutrition humaine » souligne que l'épaississement des préparations infantiles est mentionné dans les recommandations de l'ESPGHAN pour la prise en charge des régurgitations chez le nourrisson et l'ajout d'amidon et de farine de graines de caroube est autorisé dans ce cadre. Le CES « Nutrition humaine » estime que le pétitionnaire fournit des éléments scientifiques qui justifient ces enrichissements pour la prise en charge des régurgitations du nourrisson. Il précise que, pour la bonne observation de la définition du produit en DADFMS, les qualificatifs de sévérité ou de persistance sont essentiels quant à la présentation du produit. Le CES « Nutrition humaine » conclut que le produit est adapté à la prise en charge des régurgitations chez le nourrisson.**

## **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 » et estime que le dossier permet d'affirmer que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des nourrissons de 0 à 6 mois souffrant de régurgitations importantes et/ou persistantes.

Dr Roger Genet

## MOTS-CLÉS

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), préparation pour nourrissons, régurgitations, reflux gastro-œsophagien

## KEYWORDS

Food for special medical purposes (Foods for special medical purposes), infant formula, regurgitation, gastroesophageal reflux

## BIBLIOGRAPHIE

- Chao, H. C. et Y. Vandenplas. 2007. "Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation." *Dis Esophagus* 20 (2): 155-60. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00662.x>.
- Chevallier, B., V. Fournier, B. Logre, L. Beck, F. Ceccato, G. Hui Bon Hoa, E. Lachambre, L. D. Van Egroo et M. Sznajder. 2009. "[Value of a new thickened formula in infants with regurgitations]." *Arch Pediatr* 16 (4): 343-52. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.01.001>.
- Iacono, G., S. Vetrano, F. Cataldo, O. Ziino, A. Russo, D. Lorello, D. D'Amico, C. Di Rosa, C. Le Moli, L. Di Prima, L. Giannitrapani et F. Cavataio. 2002. "Clinical trial with thickened feeding for treatment of regurgitation in infants." *Dig Liver Dis* 34 (7): 532-3. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80115-3](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80115-3).
- Miyazawa, R., T. Tomomasa, H. Kaneko, H. Arakawa et A. Morikawa. 2007. "Effect of formula thickened with reduced concentration of locust bean gum on gastroesophageal reflux." *Acta Paediatr* 96 (6): 910-4. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00279.x>.
- Miyazawa, R., T. Tomomasa, H. Kaneko et A. Morikawa. 2004. "Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38 (5): 479-83. <https://doi.org/10.1097/00005176-200405000-00004>.
- Wenzl, T. G., S. Schneider, F. Scheele, J. Silny, G. Heimann et H. Skopnik. 2003. "Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance." *Pediatrics* 111 (4 Pt 1): e355-9. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.e355>.
- Xinias, I., N. Mouane, B. Le Luyer, K. Spiroglou, V. Demertzidou, B. Hauser et Y. Vandenplas. 2005. "Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants." *Dig Liver Dis* 37 (1): 23-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.07.015>.

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à une demande d'évaluation d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons de 0 à 6 mois atteints de régurgitations. (saisine 2021-SA-0126). Maisons-Alfort : Anses, 7 p.