

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 30 juin 2016

AVIS

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

**relatif à l'évaluation des justificatifs relatifs à un aliment diététique destiné à des fins
médicales spéciales hypoallergénique pour la prise en charge nutritionnelle des
nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance consommant le lait maternel**

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 27 mars 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 : Evaluation des justificatifs relatifs à un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales hypoallergénique pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance consommant le lait maternel.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le produit est une préparation hypoallergénique destinée à la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance consommant du lait féminin, au cours de leur séjour à l'hôpital. Cette préparation est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) soumis aux dispositions de l'article 1^{er} paragraphe 3c de l'arrêté du 20 septembre 2000. Il s'agit d'un aliment incomplet du point de vue nutritionnel qui ne peut pas constituer la seule source d'alimentation et qui est destiné à compléter nutritionnellement le lait maternel.

Il est soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, ainsi qu'aux dispositions 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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à un rapporteur externe. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 6 mars 2014 et le 7 avril 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 10 mars 2016.

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).

L'expertise du CES a été réalisée sur la base des informations transmises par le pétitionnaire qui se fonde principalement sur les recommandations de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.*, 2010) mais aussi en tenant compte du Life Science Research Office (LSRO) de l'American Society for Nutritional Science (Klein, 2002).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Composition et utilisation prévue du produit

Selon le comité de nutrition de la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) concernant les nourrissons prématurés, il est recommandé, comme pratique standard, d'utiliser le lait maternel complété avec des nutriments (Agostoni *et al.*, 2010). Le pétitionnaire rappelle qu'il est entendu sous le terme « nourrissons prématurés », les nourrissons nés avant un âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée, et par « nourrissons de faible poids de naissance », les nourrissons dont le poids est inférieur à 2500 g.

Le produit du pétitionnaire, aussi appelé « fortifiant », est une poudre présentée en boîte de 200 g. Le pétitionnaire préconise, pour une complémentation dite « standard », c'est-à-dire pour une complémentation sans analyse préalable du lait maternel, l'ajout d'une mesure de préparation (soit 1 g) pour 20 mL de lait maternel. Pour atteindre cette dose, il recommande d'augmenter graduellement sur une période de 5 à 7 jours le nombre de mesures en débutant par 1 g pour 100 mL puis en finissant par la dose de 5 g pour 100 mL, dose qualifiée de « standard ».

La dose de 5 g de poudre apporte : 17 kcal, 1 g de protéines, 0,02 g de lipides, 3,3 g de glucides dont 3 g de maltodextrines, des minéraux (sodium, potassium, chlorures, calcium, phosphore, magnésium, fer, zinc, cuivre, iode, manganèse, chrome, molybdène, sélénium et fluor), des vitamines (A, D, E, K, C, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B12 et acide folique), de la choline, de l'inositol, de la taurine et de la L-carnitine.

En ce qui concerne l'apport protéique, le produit contient 80 % de peptides et 20 % d'acides aminés libres, provenant des protéines de lactosérum bovin soumises à une hydrolyse enzymatique et à une ultra-filtration pour faciliter la digestion et l'absorption intestinale. Sa composition en acides aminés est proche de celle du lait maternel.

Le pétitionnaire présente des comparaisons entre les teneurs (pour 100 kcal) en vitamines et minéraux, en macronutriments énergétiques ainsi qu'en choline, inositol, taurine et carnitine du lait maternel de mères ayant accouché prématurément (sans référence citée par le pétitionnaire), des teneurs du lait maternel « avant-terme » complété par le produit du pétitionnaire et les références nutritionnelles de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.*, 2010) et du LSRO (Klein, 2002). Le lait maternel

« avant-terme », pour 100 mL, apporte 68 kcal, 1,62 g de protéines, 7,3 g de glucides, 3,5 g de lipides ; lorsque le produit y est ajouté, pour 100 mL, l'apport énergétique atteint 85 kcal, 2,6 g de protéines, 10,6 g de glucides, 3,5 g de lipides. Le pétitionnaire mentionne, sans les discuter, les valeurs de référence de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.*, 2010) et LSRO (Klein, 2002) pour situer du point de vue des apports nutritionnels son produit au regard du lait de mère ayant accouché prématurément, mais sans traiter du fluor, du molybdène, de la choline, l'inositol, la taurine et la L-carnitine.

En ce qui concerne l'osmolalité, le pétitionnaire a effectué des mesures dans différents échantillons de lait maternel contenant ou pas son produit. Le lait maternel seul présente une osmolalité de 292 mOsm/kg, avec le produit du pétitionnaire et juste après la reconstitution, une osmolalité de 417 mOsm/kg, 2 heures (à 4°C) après la reconstitution, une osmolalité de 441 mOsm/kg et enfin 6 heures (à 4°C) après la reconstitution une osmolalité de 465 mOsm/kg. Le pétitionnaire explique cette augmentation rapide de l'osmolalité par l'hydrolyse de la maltodextrine contenue dans sa préparation par l'amylase du lait maternel et qui conduit à l'apparition d'oligosaccharides. Pour cette raison, le pétitionnaire recommande de ne pas préparer le mélange à l'avance mais juste avant son utilisation.

Le CES estime que le produit du pétitionnaire permet de compléter le lait maternel en macronutriments énergétiques et en vitamines et minéraux et que leurs teneurs respectives sont adaptées à la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance. Cependant, le CES insiste sur le fait que l'adjonction de choline, d'inositol, de taurine et de L-carnitine n'est pas argumentée par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire indique que le lait de mère d'enfant prématuré ne contient pas d'inositol alors que l'ESPGHAN indique que la teneur est comparable à celle du lait de mère d'enfant né à terme et se situe entre 13 et 48 mg/100 kcal. Ainsi la justification de l'adjonction d'inositol n'est pas apparente. En outre, la présence d'inositol pourrait entraîner dans certains cas un apport légèrement supérieur à la valeur qui, selon l'ESPGHAN ne devrait pas être dépassée.

Le CES précise que le dépassement du seuil de 450 mOsm/kg est associé à un risque d'entérocolite nécrosante. Or, après 6h, le lait maternel complété par le produit du pétitionnaire atteint 465 mOsm/kg dans les conditions de conservation préconisées. Le CES souligne le risque lié à une osmolalité trop élevée lorsque la pratique ne permet pas l'utilisation immédiate de la préparation.

3.2. Population cible

Le produit s'adresse aux nourrissons nés prématurément ou de faible poids de naissance, au cours de leur séjour à l'hôpital pour compléter le lait maternel. Le pétitionnaire rappelle que d'une part les nourrissons de faible poids de naissance sont pour la plupart des prématurés ou bien ont subi un retard de croissance intra-utérin et que d'autre part, les prématurés sont considérés comme des patients hospitalisés nécessitant une surveillance médicale car ils présentent un risque de séquelles cliniques critiques ou vitales. Ces derniers peuvent présenter des caractéristiques physiologiques particulières telles qu'une immaturité métabolique et gastro-intestinale. Le pétitionnaire liste un ensemble d'enjeux nutritionnels pouvant être rencontrés par le nourrisson prématuré tels que le potentiel élevé de croissance, l'absorption immature de l'eau et des électrolytes, la capacité réduite à synthétiser et à évacuer l'urée, la perméabilité augmentée du tractus gastro-intestinal aux macromolécules...

Compte tenu des particularités physiologiques de cette population et de la composition du lait maternel qui ne peut à lui seul couvrir les besoins inhérents à ces particularités, le pétitionnaire propose une préparation destinée à compléter le lait maternel afin de permettre aux nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance de couvrir leurs besoins spécifiques.

Etant donné que le pétitionnaire justifie la composition de son produit sur la base des teneurs de lait de mères d'enfant prématuré, le CES considère que le pétitionnaire n'apporte pas de justification sur l'emploi de son produit pour les nourrissons nés à terme de petit poids de naissance.

3.3. Intérêt nutritionnel du produit

Le pétitionnaire cite de nombreuses références à l'appui de l'utilisation du lait maternel pour l'alimentation des nourrissons prématurés, tant sur les bénéfices nutritionnels qu'immunologiques. Cependant, le pétitionnaire indique que d'après certains auteurs (Reis *et al.*, 2000; Kuschel et Harding, 2004), le lait maternel seul ne satisfait pas les besoins nutritionnels du nourrisson prématuré nécessaires pour atteindre des taux de croissance similaires à ceux intra-utérins. En effet, le lait maternel consommé par un nourrisson prématuré ne permet pas, entre autres, de satisfaire les besoins élevés en protéines pendant cette phase de croissance rapide, d'apporter suffisamment de calcium et de phosphore nécessaires notamment pour la croissance squelettique. Pour pallier les manques nutritionnels du lait maternel de mères de nourrisson prématuré, le pétitionnaire décrit différentes méthodes utilisées dans les services de néonatalogie. Il indique plusieurs méthodes de « fortification » du lait maternel, c'est-à-dire une complémentation par des préparations (sous forme liquide ou de poudre) mélangées au lait maternel, qui est donné immédiatement ensuite au nourrisson. Ces fortifications peuvent être individualisées, c'est-à-dire adaptées à la composition du lait maternel préalablement analysé, ou bien de façon standard, c'est-à-dire sans analyse préalable du lait. Il est également possible de proposer des formules infantiles pour nourrissons prématurés si le lait maternel n'est pas disponible.

Le pétitionnaire rapporte que les bénéfices de l'utilisation de « fortifiant » du lait maternel sont montrés par de nombreuses études dont une méta-analyse de 10 essais cliniques contrôlés sur un total de 596 nourrissons prématurés (Kuschel et Harding, 2004).

Le CES alerte sur le fait que l'utilisation de préparations complétant le lait maternel entraîne une augmentation trop importante de l'osmolalité du lait quand le mélange est réalisé trop à l'avance. Cela peut avoir pour conséquence une altération de la tolérance digestive des nourrissons et constituer un facteur de risque de l'entérocolite nécrosante.

3.4. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire a fourni la traduction anglaise d'une étude chinoise réalisée avec sa préparation (Wang, 2012). Les auteurs indiquent que la croissance était similaire chez les prématurés qui recevaient une préparation infantile pour prématurés ou du lait maternel « fortifié », qui était complété par le produit infantile dans les cas où le lait maternel n'était pas suffisamment abondant. Par ailleurs, l'incidence des infections nosocomiales était inférieure pour le groupe nourri par le lait maternel « fortifié ».

Le pétitionnaire a fourni également le résumé d'une présentation en congrès des travaux sur l'impact de son « fortifiant » sur la croissance (Spalinger *et al.*, 2004).

Ce point n'appelle pas de remarques particulières du CES.

3.5. Etiquetage

Le pétitionnaire présente son projet d'étiquetage, conforme à la réglementation. Il est indiqué que le produit doit être utilisé sous contrôle médical, en milieu hospitalier. Les conseils d'utilisation précisent, entre autres, qu'une fois que le mélange du lait maternel et le produit du pétitionnaire est réalisé, il doit être administré immédiatement au nourrisson.

Le CES estime que des précisions pourraient utilement être apportées sur l'étiquetage concernant les risques encourus par le nourrisson liés à l'augmentation de l'osmolalité du mélange avec le temps.

3.6. Conclusion du CES

Le CES estime que le produit du pétitionnaire permet de compléter le lait maternel en macronutriments énergétiques et en vitamines et minéraux et que sa composition est adaptée à la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés.

En revanche, le CES ne dispose pas de justification pour son emploi pour les nourrissons nés à terme avec retard de croissance intra-utérin.

En outre, le CES estime que ni la présence de choline, d'inositol, de taurine et de L-carnitine ni leur teneur ne sont justifiées.

Enfin, le CES constate qu'en cas d'usage différé, l'osmolalité atteint des valeurs trop élevées et qu'il convient d'avertir l'utilisateur du risque lié à une osmolalité élevée.

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.

Roger GENET

MOTS-CLES

Lait maternel, nourrissons, hypoallergénique, prématuré.

BIBLIOGRAPHIE

- Agostoni, C., G. Buonocore, V. P. Carnielli, M. De Curtis, D. Darmaun, T. Decsi, M. Domellof, N. D. Embleton, C. Fusch, O. Genzel-Boroviczeny, O. Goulet, S. C. Kalhan, S. Kolacek, B. Koletzko, A. Lapillonne, W. Mihatsch, L. Moreno, J. Neu, B. Poindexter, J. Puntis, G. Putet, J. Rigo, A. Riskin, B. Salle, P. Sauer, R. Shamir, H. Szajewska, P. Thureen, D. Turck, J. B. van Goudoever, E. E. Ziegler, and Espghan Committee on Nutrition. 2010. "Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50 (1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
- Klein, C. J. 2002. "Nutrient requirements for preterm infant formulas." *J Nutr* 132 (6 Suppl 1):1395S-577S.
- Kuschel, C. A., and J. E. Harding. 2004. "Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000343. doi: 10.1002/14651858.CD000343.pub2.
- Reis, B. B., R. T. Hall, R. J. Schanler, C. L. Berseth, G. Chan, J. A. Ernst, J. Lemons, D. Adamkin, G. Baggs, and D. O'Connor. 2000. "Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: A randomized, controlled trial." *Pediatrics* 106 (3):581-8.
- Spalinger, J. H., M. Schmidt, T. M. Berger, A. Keller, C. Weisser, D. Gratwohl, M. Paintin, and G. Schubiger. 2004. "Fortification of human milk: Effect of early iron introduction on zinc absorption." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39 (1).
- Wang, D. H. 2012. "Multicentre Study on the Effects of Human Milk Fortification in Premature Infants." *Chinese Journal of Pediatrics* 50 (5):336-42.