

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 3 janvier 2017

## **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 une denrée alimentaire destinée à des fins  
médicales spéciales (DADFMS) pour prématurés et nourrissons de faible poids de  
naissance**

---

*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 9 avril 2014 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Evaluation des justificatifs concernant deux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance.

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

La saisine porte sur deux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) destinées à l'alimentation des nourrissons prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance. Ils se présentent sous la forme d'un liquide prêt à l'emploi (formule n°1) et sous la forme d'une poudre (formule n°2).

Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) appartenant 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.

Ils sont soumis aux dispositions réglementaires de la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, à l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, modifié par les arrêtés du 11 avril 2008 et du 9 mai 2014 relatifs 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 deux rapporteurs externes. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 12 octobre 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 7 décembre 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](http://www.anses.fr)).

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

### **3.1. Présentation du produit**

Les produits se présentent sous forme liquide prête à l'emploi dans des flacons de 90 mL et 200 mL à usage exclusivement hospitalier (formule n°1) et sous forme de poudre conditionnée en boîtes de 400 g (formule n°2). Le produit en poudre est disponible en pharmacie d'officine.

**Le CES ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

### **3.2. Population cible**

Les produits sont des DADFMS destinées à l'alimentation des nourrissons prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance pendant leur séjour hospitalier en service de néonatalogie mais également à leur retour à domicile. Les enfants prématurés (c'est-à-dire nés d'une gestation d'une durée inférieure à 37 semaines d'aménorrhée) et les enfants de faible poids de naissance (inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile du poids pour le terme, qu'ils soient prématurés ou non) ont des caractéristiques physiologiques particulières dues à leur immaturité ou à leur dénutrition fœtale : vitesse de croissance élevée, faible stockage de nutriments, capacité gastrique limitée, immaturité des fonctions gastro-intestinales, rénales et métaboliques, activité des lipases et synthèse des sels biliaires réduites, faible activité de la lactase, stocks osseux en calcium et phosphore faibles, immaturité immunitaire.

Tout ceci peut contribuer à une difficulté à couvrir leurs besoins nutritionnels accrus en raison du rattrapage de croissance nécessaire les premières semaines après la naissance, ce qui s'accompagnerait d'une accentuation de leur hypotrophie se traduisant par un retard de croissance extra-utérin.

Le pétitionnaire affirme que l'alimentation des enfants prématurés ou de faible poids de naissance, se décline en deux périodes bien distinctes : a) la première période où ces enfants sont hospitalisés en service de néonatalogie jusqu'à ce qu'ils atteignent un poids leur permettant en toute sécurité de regagner leur domicile ; b) la seconde période qui se déroule au domicile, c'est-à-dire, après la sortie du service hospitalier.

Le pétitionnaire considère que ses produits destinés aux nourrissons de faible poids de naissance sont pertinents pour un usage hospitalier ou lors du retour au domicile, pour la formule n°2 uniquement. Au retour à domicile, ces nourrissons ont le plus souvent un poids plus faible que les nourrissons nés à terme du même âge post-natal, en raison de la difficulté d'obtenir une croissance de rattrapage en période néonatale.

Le pétitionnaire précise en fin d'introduction du dossier que le terme « faible poids de naissance » utilisé dans l'ensemble du dossier comprend à la fois les nourrissons prématurés et les nourrissons de faible poids de naissance.

**Le CES estime que la population cible est mal définie. Le terme "nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance" n'est pas suffisamment précis. Le pétitionnaire devrait indiquer clairement que ce produit n'est pas adapté pour les nourrissons de moins de 1800 g voire 2000 g.**

**Le pétitionnaire devrait également rappeler que seule la formule liquide est recommandée dans le cadre hospitalier. En effet, chez les enfants immatures, les formes en poudre à reconstituer exposent à un risque infectieux lorsque utilisées dans un cadre hospitalier.**

### 3.3. Composition

Les formules comprennent une fraction glucidique, combinaison de dextrine-maltose et de lactose, une fraction protéique, qui est un isolat et un concentré de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées, et une fraction lipidique comportant, outre les acides gras indispensables (acides linoléique et alpha-linolénique), des triglycérides à chaîne moyenne et des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) (acides arachidonique et docosahexaénoïque) ajoutés afin de contribuer au développement post-natal.

La fraction protéique des formules est conforme au profil d'acides aminés défini par la directive 2006/141/CE.

La teneur en acides gras est également conforme à la directive 2006/141/CE. Les sources d'AGPI-LC utilisées ont reçu le statut « *Gras* » (*generally recognized as safe*) de la FDA en 2001.

Il existe des différences de composition assez faibles entre les deux produits pour vingt-trois nutriments. Les différences les plus importantes sont observées pour le potassium (+ 21 % dans la forme liquide), le magnésium (+ 39 % dans la forme en poudre), le sélénium (+ 15 % dans la forme liquide), la vitamine A (+ 14 % dans la forme en poudre) et la vitamine K (+ 25 % dans la forme en poudre).

La composition en nutriments des deux formules se situe entre les valeurs minimales et maximales autorisées dans la directive 2006/141/CE sur les préparations pour nourrissons et de suite. En revanche, l'apport énergétique (73 kcal/100 mL) est légèrement supérieur à la valeur maximale autorisée de 70 kcal/100 mL.

Quelques nutriments ont des teneurs ne se situant pas entre les valeurs minimales et maximales indiquées dans les recommandations de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) publiées en 2010 (Agostoni *et al.*, 2010). Il s'agit des protéines, du potassium, des chlorures, du calcium, du fer, du cuivre, du sélénium, de la vitamine A et de la vitamine B9. Les écarts les plus marqués concernent l'apport en vitamine A (125 et 110 µg ER/100 kcal pour une valeur minimale de 360 µg ER/100 kcal, pour les formules n°1 et n°2, respectivement), en vitamine B9 (17 µg /100 kcal pour une valeur minimale de 32 µg/100 kcal), en fer (1,0 et 1,1 mg/100 kcal pour une valeur minimale de 1,6 mg/100 kcal), en sélénium (2,86 et 3,3 µg /100 kcal pour une valeur minimale de 4,5 µg /100 kcal) et en chlorures (66 et 62 mg/100 kcal pour une valeur minimale de 95 mg/100 kcal).

En outre, la formule n°2 contient du *Bifidobacterium lactis* ; **le CES s'interroge sur le choix d'ajouter ce probiotique à cette formule et non à la première.**

La souche *Bifidobacterium lactis* bénéficie du statut « *Gras* ».

La composition du produit présente quelques écarts par rapport à la réglementation en vigueur et aux recommandations de l'ESPGHAN. Cependant, le CES estime qu'il n'y a pas lieu d'évoquer un risque d'insuffisance d'apport en un ou plusieurs nutriments, compte tenu du peu de données existantes relatives aux besoins des nourrissons de faible poids de naissance et de la surveillance clinique et biologique régulière dont ces enfants font l'objet.

### 3.4. Intérêt nutritionnel

Le dossier comporte un rappel des besoins nutritionnels des nourrissons de faible poids de naissance, avec la publication des recommandations de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.*, 2010), en particulier sur le plan énergétique et protéique.

Dans les deux formules, la totalité de l'apport protéique est sous forme de lactosérum partiellement hydrolysé pour permettre une vidange gastrique plus rapide chez les enfants prématurés, conduisant à une réduction des résidus gastriques et des vomissements.

Sur le plan lipidique, les lipides structurés favorisent l'absorption intestinale des triglycérides et du calcium. La présence de triglycérides à chaîne moyenne favorise également l'absorption des graisses et est donc susceptible d'améliorer le bilan énergétique des enfants prématurés. L'ajout d'AGPI-LC, dont les réserves corporelles sont faibles chez les nourrissons prématurés dans la mesure où elles sont principalement constituées lors du dernier trimestre de la grossesse, est destiné à favoriser le développement cognitif de ces enfants. Même si les résultats des études cliniques de la supplémentation en AGPI-LC des préparations pour nourrissons de faible poids sont variables et controversés, le bien-fondé d'un ajout de ces AGPI-LC est consensuel pour les nourrissons prématurés.

La fraction glucidique comporte 70 % de lactose pour réduire l'osmolalité.

Le pétitionnaire ne commente pas le fait que les teneurs en certains nutriments (en particulier, en vitamine A, vitamine B9, fer, sélénium et chlorures) sont nettement inférieures aux recommandations de l'ESPGHAN. Le pétitionnaire signale dans le dossier qu'il n'existe pas de consensus sur la composition des préparations pour nourrisson de faible poids de naissance après leur sortie de l'hôpital. Il résume les résultats de plusieurs études cliniques évaluant l'effet des préparations utilisées après la sortie de l'hôpital sur la croissance des nourrissons de faible poids de naissance.

Pour justifier l'intérêt de sa formule, le pétitionnaire évoque l'immaturation de l'intestin des nourrissons de faible poids de naissance et le risque d'entérocolite associé. **Le CES fait remarquer que, au stade auquel est envisagée l'utilisation de cette formule, la période critique de prévention de l'entérocolite est dépassée.**

**Malgré ces imprécisions, le CES estime que ces produits sont adaptés à la prise en charge du nourrisson de faible poids de naissance qui ne peut pas recevoir du lait de sa mère ou du lait de lactarium. En effet, leur composition est en adéquation avec les recommandations émises par le comité de nutrition de l'ESPGHAN (Espghan Committee on Nutrition *et al.*, 2006) pour les préparations utilisées après la sortie de l'hôpital (« *post discharge formula* »), en particulier concernant l'énergie, les protéines et le calcium.**

### 3.5. Etudes réalisées avec les produits

Le dossier du pétitionnaire ne comporte aucune étude réalisée avec les produits.

**Les CES regrette l'absence d'études sur ces produits, en particulier relatives à la croissance staturo-pondérale. Idéalement, il aurait aimé disposer de données concernant le**

développement cognitif de ces enfants. Il regrette également l'absence de données sur l'acceptabilité et la tolérance des produits, d'autant plus que l'obtention de telles données était facilitée par le fait que ces produits sont déjà utilisés en pratique clinique.

### 3.6. Etiquetage

Le dossier du pétitionnaire comporte une reproduction de l'étiquetage des produits.

Sur les étiquettes présentées, un tableau indique les quantités de produit recommandées jusqu'à un poids de 5 kg. Or, le CES estime que cette mention pourrait inciter à prolonger l'utilisation du produit au-delà de ce qui est nécessaire aux objectifs de croissance de l'enfant. En effet, le CES rappelle qu'il existe un risque de développer des pathologies métaboliques à l'âge adulte (diabète, obésité, hypertension) en cas de rattrapage de croissance excessif ou trop rapide. Le CES estime nécessaire qu'une mention indiquant que le produit doit être utilisé sous avis et surveillance d'un médecin soit indiquée en regard de ce tableau.

### 3.7. Conclusion du CES

Le CES estime que les compositions de ces formules conviennent à la prise en charge nutritionnelle des nourrissons de faible poids de naissance qui ne peuvent pas recevoir de lait maternel.

Le CES relève le manque de précisions dans l'identification de la population cible et estime qu'il est nécessaire que soit précisé le poids en-deçà duquel les formules ne doivent pas être utilisées et que soit ajoutée une mention invitant à ne pas prolonger l'utilisation de la formule n°2 au-delà de ce qui est nécessaire aux objectifs de croissance de l'enfant.

## 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.

Dr Roger GENET

## MOTS-CLES

Lait infantile, nourrisson, prématuré, poids de naissance faible, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

*Infant formula, infant, premature infant, low birthweight, food for special medical purposes.*

## 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.

Espghan Committee on Nutrition, P. J. Aggett, C. Agostoni, I. Axelsson, M. De Curtis, O. Goulet, O. Hernell, B. Koletzko, H. N. Lafeber, K. F. Michaelsen, J. W. Puntis, J. Rigo, R. Shamir, H. Szajewska, D. Turck, and L. T. Weaver. 2006. "Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42 (5):596-603. doi: 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7.