

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 22 décembre 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 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 une denrée alimentaire destinée 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 une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) destinée à l'alimentation des nourrissons prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance pendant leur séjour hospitalier en service de néonatalogie.

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^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Présentation du produit

Le produit se présente sous forme liquide prête à l'emploi dans des flacons de 90 mL et 200 mL. Le pétitionnaire précise que sa formule est « spécialement conçue pour répondre aux exigences nutritionnelles spécifiques » des nourrissons prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance « en prenant en compte le manque de maturité de leur organisme et leurs besoins nutritionnels particuliers ». Il revendique notamment des propriétés permettant une meilleure digestibilité, une vidange gastrique et un transit plus rapides et enfin une moindre allergénicité.

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

3.2. Population cible

Le produit est une DADFMS destinée à l'alimentation des nourrissons prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance pendant leur séjour hospitalier en service de néonatalogie. 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^{ème} 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 foetale : 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 sous la forme d'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.

Ce produit est à destination des nourrissons au cours de leur séjour à l'hôpital.

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 n'est pas définie de façon suffisamment précise. Le pétitionnaire devrait indiquer clairement que ce produit n'est pas adapté pour les nourrissons de moins de 1500 g. Le CES met garde contre les risques que présenterait une extension d'utilisation chez les nourrissons de moins de 1500 g. Celle-ci pourrait en effet être à l'origine d'entérocrites, d'infections secondaires chez l'enfant ainsi que de maladies à l'âge adulte.

3.3. Composition

La formule comprend 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 essentiels (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.

Le profil d'acides aminés et la teneur en acides gras sont conformes à la directive 2006/141/CE.

En revanche, la teneur des nutriments suivants ne correspond pas aux valeurs minimales et maximales autorisées dans la directive 2006/141/CE : protéines, sodium, calcium, phosphore, fer, cuivre, vitamine A, vitamine D, acide folique et niacine. Le pétitionnaire explique ces fortes teneurs par l'augmentation des besoins en protéines, calcium, phosphore, vitamines A et D chez les nourrissons de faible poids de naissance.

Par ailleurs, la teneur des nutriments suivants ne correspond pas aux 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). Les écarts sont faibles concernant les glucides (10,15 g/100 kcal pour une valeur minimale recommandée de 10,5 g) mais plus marqués pour ce qui concerne le potassium (149 mg/100 kcal pour une valeur maximale recommandée de 120 mg/L) et le calcium (145 mg/100 kcal pour une valeur maximale recommandée de 130 mg).

Les sources d'AGPI-LC utilisées ont reçu le statut « Gras » (*generally recognized as safe*) de la FDA en 2001.

La composition du produit présente quelques écarts par rapport à la réglementation en vigueur et aux recommandations de l'ESPGHAN. Les écarts aux valeurs réglementaires se justifient par les besoins spécifiques des nourrissons de faible poids de naissance. Toutefois, compte tenu de la surveillance clinique et biologique régulière dont ces enfants font l'objet au cours de leur hospitalisation, le CES estime que le risque de surcharge en nutriments est faible.

Le CES note que le pétitionnaire n'a pas discuté l'osmolalité du produit alors que l'usage de produits dont l'osmolalité est supérieure à 400-450 mosm/kg est très discutable en néonatalogie, l'osmolalité du lait de mère étant d'environ 300 mosm/kg.

3.4. Intérêt nutritionnel

Le dossier comporte des justifications scientifiques claires en faveur de l'adéquation nutritionnelle de la formule. Les besoins nutritionnels de ces nourrissons de faible poids de naissance sont également rappelés. Ils ont fait l'objet de la publication des recommandations de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.*, 2010), en particulier sur le plan énergétique et protéique.

Avec un apport protéique constitué uniquement de lactosérum partiellement hydrolysé, la formule est conçue pour permettre une vidange gastrique plus rapide chez les enfants prématurés, avec pour objectif de réduire des résidus gastriques et des vomissements.

Sur le plan lipidique, les lipides structurés permettent une meilleure 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 qui en consomment. 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 environ 45 % de lactose pour réduire l'osmolalité et réduire le risque d'entérococolite nécrisante. Le lactose étant difficile à digérer pour les nourrissons de faible poids de naissance, sa teneur a été maintenue à un niveau modéré. De plus, il a été montré que la réduction de la teneur en lactose à hauteur de 50 % des apports en glucides totaux des préparations pour nourrissons prématurés ne modifiait pas l'absorption des minéraux (Wirth *et al.*, 1990).

Le CES estime que la composition du produit est adaptée à la prise en charge du nourrisson de faible poids de naissance qui ne peut recevoir du lait de sa mère ou du lait de lactarium.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Le dossier du pétitionnaire ne comporte aucune étude d'acceptabilité et de tolérance du produit.

Le CES regrette l'absence d'études d'acceptabilité et de tolérance du produit, d'autant plus que l'obtention de telles données était facilitée par le fait que le produit est déjà utilisé en pratique clinique.

3.6. Etiquetage

Le dossier du pétitionnaire comporte une reproduction de l'étiquetage du produit commercialisé sous deux noms différents.

La formule étant destinée aux prématurés de poids compris entre 1500 et 1800 g, qui à ce stade têtent rarement, **le CES considère que les conseils d'utilisation se référant à la préparation de biberon ne sont pas adaptés.**

La formule étant destinée à des enfants en néonatalogie de niveau III ou II, **le CES juge inappropriée la mention "pour l'usage des maternités".**

La formule étant préparée en biberonnerie ou en unité de soins et administrée par voie entérale, **le CES estime nécessaire de mentionner les conditions d'hygiène appropriées et de préciser la durée maximale du gavage.**

Par ailleurs, les conditions de conservation des préparations doivent être précisées.

Le CES recommande également de porter une mention exhortant l'opérateur à ne rien ajouter dans la préparation en raison du risque de bézoards, sauf dans les cas où les compatibilités auraient été testées auparavant.

Enfin, la mention "non recommandé pour les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée ou de poids inférieur à 1500 g" devrait apparaître.

3.7. Conclusion du CES

Le CES estime que la composition de cette formule convient à la prise en charge nutritionnelle, en service de néonatalogie, des nourrissons de faible poids de naissance qui ne peuvent pas recevoir de lait maternel.

Le CES relève toutefois le manque de précisions dans l'identification de la population cible et estime nécessaire que soit précisé, *a minima*, le poids en deçà duquel le produit ne doit pas être utilisé. Le CES considère que les précisions concernant les conditions d'utilisation du produit qui figurent sur l'étiquetage sont inappropriées et ne permettent pas la prévention d'effets indésirables qui pourraient être liés à l'emploi du produit.

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, DADFMS.

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.

Wirth, F. H., Jr., B. Numerof, P. Pleban, and M. J. Neylan. 1990. "Effect of lactose on mineral absorption in preterm infants." *J Pediatr* 117 (2 Pt 1):283-7. doi: 10.1016/S0022-3476(05)80548-7.