

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 24 juin 2019

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation de justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants prématurés ou 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 27 décembre 2016 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Évaluation des justificatifs relatifs à une denrée destinée à des fins médicales spéciales présentée pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants prématurés et de faible poids de naissance ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Cette DADFMS est soumise aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°609/2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, du décret n°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 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.

Pour la composition nutritionnelle autre que vitamines et minéraux, et lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, les DADFMS spécifiquement

destinés aux nourrissons se conforment aux dispositions de la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

Dans la perspective de l'entrée en vigueur prochaine (22 février 2020) du règlement européen 2016/128 en ce qui concerne les exigences spécifiques applicables aux DADFMS, le pétitionnaire et le comité d'experts spécialisés de l'Anses ont comparé les teneurs en nutriments du produit aux valeurs cibles de la composition en vitamines et minéraux de ce règlement.

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 deux rapporteurs lors de la séance du 5 décembre 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 3 avril 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 publiques d'intérêts (DPI) des experts sont rendues publiques par l'intermédiaire du site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les recommandations scientifiques en la matière, notamment celles des sociétés savantes comme l'ESPGHAN.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

3.1.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boîte de 400 g de poudre à reconstituer avec de l'eau adaptée aux nourrissons à raison d'une mesurette de 5 g pour 30 mL d'eau.

Le produit peut être consommé par voie orale ou administré par voie entérale.

Le pétitionnaire fournit un tableau indiquant des repères de doses journalières du produit à donner au nourrisson selon son poids (entre 2000 et 3000 g, poids au-delà duquel une préparation pour nourrissons est conseillée).

Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarques sur ce point.

3.1.2. Population cible

Le pétitionnaire indique que son produit est destiné à des nourrissons de petit poids de naissance (compris entre 2000 et 3000 g) et à des enfants prématurés de 33 semaines d'âge gestationnel environ (correspondant au début de succion et au passage à une alimentation orale). Il cite la prévalence des naissances d'enfants de petit poids de naissance (moins de 2500 g indépendamment de l'âge gestationnel), estimée à 7,1 % en France en 2010, et celle des naissances prématurées, estimée à 7,4 % en 2010. Il précise que ces enfants pèsent en moyenne 2000 g à la naissance et manifestent une immaturité sur les plans digestif,

immunitaire, respiratoire, cardiovasculaire ou encore neurocognitif nécessitant une alimentation adaptée et différente de celle donnée aux nourrissons nés à terme et pesant plus de 2500 g à la naissance. En conséquence, le pétitionnaire mentionne que sa préparation a été développée pour être un peu moins riche en protéines et en énergie qu'une préparation pour les prématurés pesant entre 1500 et 2000 g afin d'assurer la transition de l'alimentation entérale à orale.

Le CES souhaiterait que le pétitionnaire rappelle dans cette partie que l'allaitement maternel reste la meilleure pratique même chez ces enfants prématurés. Il rappelle que les limites de transition ne sont pas fixes entre les préparations plus riches (pour les prématurés pesant moins de 1800 g) et la préparation du pétitionnaire, puis de celle-ci vers les préparations pour nourrissons. Ces transitions doivent tenir compte des quantités ingérées, des pathologies associées et, surtout, elles doivent être appréciées selon les résultats d'un suivi précis de la croissance.

3.2. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.2.1. Composition nutritionnelle

Un tableau précisant les compositions nutritionnelles du produit pour 100 g de poudre, 100 mL ou 100 kcal de formule reconstituée est fourni par le pétitionnaire.

Le produit apporte 497 kcal, 25 g de lipides, 55 g de glucides et 13 g de protéines pour 100 g de poudre.

Le CES relève que la teneur en énergie est légèrement supérieure aux recommandations de la directive 2006/141/CE (75 kcal pour 100 mL au lieu de 60-70 kcal pour 100 mL). Le pétitionnaire justifie ce dépassement par le fait que les prématurés absorbent difficilement le même volume que les nourrissons nés à terme. Une densité énergétique un peu supérieure permettrait donc plus facilement de couvrir leurs besoins sans risque que cette densité énergétique soit trop élevée et entraîne alors une réduction spontanée de leurs apports.

Cette densité énergétique se situe également entre les recommandations de l'ESPGHAN destinées aux prématurés de moins de 1800 g (80-90 kcal / 100 mL) (Agostoni *et al.* 2010) et celles destinées aux prématurés lors de leur sortie d'hôpital (72-74 kcal / 100 mL) (Aggett *et al.* 2006).

Le CES considère que cette densité en énergie pour les enfants de plus de 2 kg ne présente pas de risque pour la population cible.

Cependant, le CES souligne qu'il existe un risque de suralimentation si les quantités recommandées sont dépassées.

Le produit reconstitué apporte 2 g de protéines pour 100 mL (soit 2,6 g/100 kcal), sous la forme de caséines (0,8 g/100 mL) et de protéines solubles du lait (1,2 g/100 mL). Cet apport en protéines est conforme à la directive 2006/141/CE en vigueur (entre 1,8 et 3 g/100 kcal).

Le CES souligne que le pétitionnaire ne mentionne pas si les protéines ont été hydrolysées et, le cas échéant, à quel degré. En effet, cette caractéristique a une influence sur l'acceptabilité et la tolérance du produit alors que le dossier ne présente pas d'étude de tolérance (voir partie 3.2.5).

Le produit reconstitué apporte 3,8 g de lipides pour 100 mL, dont 30 % de triglycérides à chaîne moyenne. Ces lipides sont composés d'un mélange d'huiles végétales, d'acide docosahexaénoïque en poudre (13,5 mg/100 mL) et d'acide arachidonique issu d'un champignon. Le rapport acide linoléique/ α -linoléique est inférieur à 10, dans le but, selon le

pétitionnaire, de promouvoir une synthèse équilibrée des différents acides gras polyinsaturés à longue chaîne.

Le produit reconstitué apporte 8,3 g de glucides pour 100 mL, principalement du lactose (5 g/100 mL) et des maltodextrines (3,3 g/100 mL).

Le produit apporte également 3,8 mg d'inositol, 7,5 mg de choline, 2,3 mg de L-carnitine et 6 mg de taurine pour 100 mL.

Le fer présent dans ce produit à raison de 2 mg/100 mL est sous forme de lactate de fer choisi par le pétitionnaire pour sa meilleure absorption.

L'osmolarité du produit reconstitué dans les conditions d'usage est de 226 mosm/L.

Le CES ne fait pas de remarques sur le reste de la composition du produit.

3.2.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le pétitionnaire fournit l'analyse détaillée de la composition nutritionnelle de sa préparation. En l'absence de recommandations de sociétés savantes concernant les besoins en vitamines et minéraux pour les prématurés de plus de 1800 g, le pétitionnaire a comparé les teneurs de son produit avec les exigences de la directive 1999/21/CE¹ et du règlement (UE) n°2016/128². Ce règlement doit entrer en vigueur à compter du 22 février 2020. Il définit les valeurs minimales et maximales en vitamines et substances minérales à respecter dans les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons.

La plupart des valeurs sont ainsi conformes à la directive actuellement en vigueur et au règlement entrant prochainement en vigueur.

Les teneurs en sélénium et vitamine E dépassent les valeurs maximales émises par la directive mais sont conformes à celles du règlement. Les teneurs en fer, en sodium et en acide folique du produit dépassent les valeurs maximales recommandées par la directive ainsi que, légèrement, celles du règlement.

En revanche, la vitamine A est plus de 2,5 fois supérieure à la borne supérieure réglementaire (503 µg d'équivalent rétinol/100 kcal contre un maximum de 180 µg/100 kcal dans la directive et le règlement cités). La justification de ces dépassements, présentée par le pétitionnaire, est abordée dans le paragraphe 3.2.4 de cet avis.

Le CES évaluera la dangerosité des dépassements mentionnés ci-dessus en 3.2.4.

3.2.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse comparative quantitative de la composition de son produit avec celle d'un produit concurrent.

¹ Directive 1999/21/CE de la Commission du 25 mars 1999 relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

² Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

L'absence de ces données ne permet pas au CES d'apprécier de manière comparative la composition du produit.

3.2.4. Justification des doses utilisées et des éventuels dépassements des limites supérieures réglementaires et de sécurité

Le pétitionnaire justifie l'intérêt de la composition de son produit en apportant la preuve qu'elle répond à différentes recommandations de composition (Lapillonne 2014, Klein 2002, Agostoni *et al.* 2010).

Afin de juger la justification des dépassements des limites supérieures réglementaires du produit, le CES précise qu'il a en premier lieu comparé sa composition à la réglementation (voir 3.2.2).

Dans les cas de dépassements de certaines valeurs seuils réglementaires, le CES a examiné les teneurs par rapport aux recommandations de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.* 2010) qui font, seules, référence pour la composition des produits destinés aux prématurés. Cependant, celles-ci ne concernent que les enfants prématurés pesant moins de 1800 g.

Les teneurs des six nutriments (sélénium, vitamine E, fer, sodium, acide folique et vitamine A) dépassant les valeurs maximales réglementaires sont cependant conformes aux recommandations de l'ESPGHAN en 2010.

Le CES considère que la proximité de ce produit avec les recommandations de composition définies par l'ESPGHAN peut justifier les dépassements des teneurs maximales réglementaires et permettre de répondre aux besoins des enfants de plus de 2000 g les plus fragiles. Le CES rappelle que le produit peut être prescrit seul ou en complément du lait maternel.

3.2.5. Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire ne fournit pas d'étude clinique réalisée avec le produit.

Le CES n'est pas en mesure d'évaluer la tolérance du produit par les nourrissons concernés.

3.3. Données technologiques

3.3.1. Fiches techniques des ingrédients

Le pétitionnaire fournit l'ensemble des fiches techniques des ingrédients employés dans la formule.

3.3.2. Stabilité des propriétés nutritionnelles

Le pétitionnaire indique que son produit peut être stocké en attente de consommation jusqu'à 24 mois après fabrication, s'il est conservé dans son emballage d'origine jusqu'à 25-28°C et à une humidité résiduelle de 65 %. Après ouverture, la poudre doit être consommée dans les trois semaines.

Le CES ne fait pas de remarques sur ces points.

3.4. Projet d'étiquetage

Le dossier soumis comprend une reproduction en couleur de l'étiquetage complet pour le conditionnement en boîte de 400 g. Cet étiquetage est conforme aux indications figurant dans l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Le CES souhaiterait que les utilisateurs soient plus clairement avertis que le recours exclusif à ce produit ne doit se faire que dans les cas où l'allaitement maternel n'est pas possible ou souhaité et que du lait maternel venant d'un lactarium n'est pas disponible. Ce produit peut également servir à compléter un allaitement partiel de l'enfant avec le lait de sa mère ou issu d'un lactarium.

Le CES engage également le pétitionnaire à supprimer les mentions désuètes concernant la stérilisation du biberon et de ses accessoires.

3.5. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Bien que le pétitionnaire n'ait pas comparé son produit à ceux de la concurrence ni évalué sa tolérance par la population cible, le CES « Nutrition humaine » estime que la composition du produit peut convenir à la prise en charge des enfants prématurés ou de faible poids de naissance pesant entre 2000 et 3000 g ne recevant pas le lait de leur mère ou de lait issu de lactarium de façon exclusive. Ce produit peut aussi être utilisé en complément du lait maternel. Il suggère que cette précision dans l'indication de l'usage du produit soit portée sur l'étiquette.

4. CONCLUSION 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 considère que le produit peut convenir à la prise en charge des enfants prématurés ou de faible poids de naissance pesant entre 2000 et 3000 g.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrition, lait, prématuré, faible poids de naissance, préparation pour nourrissons, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

KEY WORDS

Nutrition, milk, premature, low birth-weight, infant formula, food for special medical purposes.

BIBLIOGRAPHIE

- Aggett, P.J. , C. Agostoni, I. Axelsson, M. De Curtis, O. Goulet, O. Hernell, B. Koletzko, H.N. Lafeber, K.F. Michaelsen, J.W.L. Puntis, J. Rigo, R. Shamir, H. Szajewska, D. Turck, et L.T. T. Weaver. 2006. "Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42:596-603
- Agostoni, C., G. Buonocore, V. P. Carnielli, M. De Curtis, D. Darmaun, T. Decsi, M. Domellöf, N. D. Emblem, 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, et E. E. Ziegler. 2010. "Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 50 (1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
- Klein, C. J. 2002. "Nutrient requirements for preterm infant formulas." *Journal of Nutrition* 132 (6 SUPPL. 2):1395S-1577S.
- Lapillonne, A. 2014. Feeding the preterm infant after discharge. Dans *World Review of Nutrition and Dietetics*, : S. Karger AG.