

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 février 2018

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

relatif à « l'évaluation des compléments d'information soumis au regard de l'avis de l'Anses émis le 22 décembre 2016 relatif à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales 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 27 avril 2017 par la DGCCRF pour la réalisation de l'expertise suivante : Evaluation des compléments d'information soumis au regard de l'avis de l'Anses émis le 22 décembre 2016 relatif à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande concerne 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.

Elle est soumise 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.

L'Anses a rendu un premier avis sur ce produit le 22 décembre 2016 (Anses 2016) dans lequel le CES « Nutrition humaine » concluait que la composition du produit était adaptée 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 mais émettait certaines réserves, comme suit :

- « 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. Il met en 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. »
- « Le CES regrette l'absence d'études d'acceptabilité et de tolérance du produit. »
- « 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. »
- Plusieurs mentions d'étiquetage n'apparaissent pas adaptées :
 - « La formule étant destinée aux prématurés de poids compris entre 1500 et 1800 g, qui à ce stade têtent rarement, 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 une mention sur les conditions d'hygiène appropriées et de préciser la durée maximale du gavage.
 - Les conditions de conservation des préparations doivent être précisées.
 - Le CES recommande également 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. »

Le pétitionnaire a répondu aux remarques formulées dans le précédent avis de l'Anses. Le CES « nutrition humaine » a examiné ces nouveaux éléments dans le cadre de l'expertise rapportée ci-après.

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 externes lors de la séance du 9 novembre 2017. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni le 8 décembre 2017.

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 de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ 3.1 Analyse des éléments relatifs à la définition de la population cible

Dans son courrier de réponse, le pétitionnaire indique que la préparation a été intégrée dans une stratégie de prise en charge nutritionnelle des grands prématurés depuis que le produit est disponible en France. Il précise que le produit peut être utilisé dès le début de la nutrition entérale, y compris chez les bébés ayant un poids corporel inférieur à 1500 g, lorsque le lait maternel ou le lait de lactarium ne sont pas disponibles. Il présente à l'appui deux études (Fanaro *et al.* 2010, Hay et Hendrickson 2017) soutenant l'utilisation des préparations pour nourrissons de faible poids de naissance chez l'enfant prématuré en mettant l'accent sur les bébés de très petit poids de naissance (moins de 1500 g).

Le pétitionnaire précise que le produit peut être utilisé lorsque le lait maternel ou le lait du lactarium ne sont pas disponibles, reconnaissant ainsi que le lait de la mère ou celui du lactarium constituent le meilleur choix pour cette population.

Le pétitionnaire commente également les risques liés à l'utilisation du produit chez les enfants de moins de 1500 g, en particulier les risques d'entérocolite, d'infections secondaires et de pathologies à l'âge adulte. Il indique que les infections bactériennes secondaires en néonatalogie surviennent quasi exclusivement chez les enfants porteurs de cathéters veineux. Il cite une étude néerlandaise rapportant une fréquence comparable d'infection grave, d'entérite ulcéro-nécrosante ou de décès chez les enfants recevant du lait provenant du lactarium ou une préparation pour prématurés (Corpeleijn *et al.* 2016).

Le CES estime que les préparations pour très grands prématurés sont effectivement plus adaptées que les formules classiques aux besoins des nourrissons de faible poids de naissance ou prématurés, dans la mesure où elles suivent les recommandations de l'Espghan (Agostoni *et al.* 2010). Cependant, il souligne que les bénéfices du lait de femme enrichi, en termes de mortalité, morbidité et de pronostic développemental sont clairement supérieurs à ceux des préparations pour nourrissons de faible poids de naissance, d'autant plus que le nourrisson présente un poids inférieur à 1500 g (Cristofalo *et al.* 2013, Quigley et McGuire 2014). En effet, l'utilisation du lait de femme chez les enfants pesant moins de 1500 g ou de terme inférieur à 30-32 semaines d'aménorrhée réduit le risque d'intolérance digestive, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de rétinopathie et favorise le développement cognitif à long terme (Kumar *et al.* 2017). Le risque infectieux persiste même en l'absence de cathéters veineux et il reste plus élevé avec l'usage de préparations pour nourrissons de faible poids de naissance qu'avec l'usage de lait provenant du lactarium (Quigley et McGuire 2014).

Les DADFMS pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance ne devraient ainsi être données qu'en l'absence de lait de la mère et de lait provenant du lactarium. Le CES considère important que l'utilisateur du produit en soit très clairement informé.

Si cette information est rendue accessible à l'utilisateur, la mention d'étiquetage "non recommandé pour les prématurés nés avant [un terme de] 30 semaines d'aménorrhée ou de poids inférieur à 1500 g" ne serait plus nécessaire.

■ 3.2 Etudes réalisées avec le produit

Dans son avis du 22 décembre 2016, 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.

Ce sujet n'est toujours pas traité dans le complément d'information. Le pétitionnaire présente seulement quelques données d'une étude clinique réalisée avec le produit, non encore publiée. Cette étude concerne trente et un enfants recevant une préparation qualifiée de « standard » dont la teneur en protéines est de 3,0 g/100 kcal et trente-trois enfants recevant le produit pour enfant de très faible poids de naissance à teneur plus élevée en protéines (3,6 g/100 kcal), avec un poids de naissance moyen de 1077 et 1065 g, respectivement, un âge gestationnel de 28 et 28,5 semaines, respectivement, et un poids à l'inclusion moyen de 1483 et 1459 g. Le pétitionnaire indique qu'aucune différence n'a été détectée au niveau du gain de poids ou du Z-score de poids. Le pétitionnaire indique que les Z-scores de taille étaient plus élevés chez les nourrissons ayant reçu le produit, mais aucun résultat chiffré n'est fourni.

Par manque de description détaillée de l'étude, le CES n'est pas en mesure de conclure sur ce sujet. Le CES réitère son regret de l'absence d'étude d'acceptabilité et de tolérance du produit.

■ 3.3 Composition du produit

Dans son avis du 22 décembre 2016, le CES regrette que le pétitionnaire ne fournisse pas l'osmolalité du produit et le CES recense un certain nombre d'écarts de composition par rapport aux recommandations de l'Espghan et à la réglementation en vigueur. Cependant, le CES a estimé que les écarts aux valeurs réglementaires se justifiaient par les besoins spécifiques des nourrissons de faible poids de naissance.

Le pétitionnaire commente les écarts concernant la composition en glucides, potassium et calcium du produit par rapport aux recommandations de l'Espghan et apporte des éléments d'explication. En ce qui concerne les glucides, la différence est faible et provient du fait que la priorité a été donnée aux autres macronutriments énergétiques de très grande importance pour les nourrissons nés prématurément : les protéines et les lipides.

La teneur en potassium dépasse la limite maximale recommandée par l'Espghan en raison du taux de croissance et du gain de masse maigre entraînés par la forte teneur en protéines des formules pour prématurés. Cette croissance entraîne une augmentation du besoin en électrolytes et minéraux. Le pétitionnaire rapporte que la teneur en potassium ne dépasse pas la limite supérieure de potassium de 177 mg/100 kcal qui a été proposée par un groupe d'experts pour les préparations destinées aux nourrissons de très faible poids de naissance (Koletzko *et al.* 2014).

Le pétitionnaire justifie le dépassement de la limite maximale recommandée par l'Espghan (Agostoni *et al.* 2010) pour le calcium (145 mg/100 kcal au lieu de à 130 mg/100kcal) par une possible moindre biodisponibilité du calcium dans ce produit par rapport à celle considérée par l'Espghan (Pieltain *et al.* 2015). Le pétitionnaire cite à l'appui une recommandation postérieure à celle de l'Espghan, qui propose une limite supérieure plus élevée : 182 mg/100 kcal (ou 200 mg/kg de poids corporel/j) (Koletzko *et al.* 2014, Mimouni *et al.* 2014).

Le pétitionnaire indique également que le produit reconstitué a une osmolalité de 271 mOsmol/L, ce qui est comparable à celle du lait maternel.

Le CES considère recevables les éléments apportés par le pétitionnaire en termes de composition du produit et d'osmolalité.

■ 3.4 Mentions d'étiquetage

En ce qui concerne les mentions d'étiquetage, le pétitionnaire n'apporte aucun élément de réponse aux commentaires du CES, rappelés en première partie.

■ 3.5 Conclusion du CES nutrition humaine

Le CES estime que le pétitionnaire a apporté quelques données relatives à l'acceptation et de la tolérance de son produit et en a précisé l'osmolalité. Les informations fournies concernant le risque d'infections bactériennes secondaires en néonatalogie sont jugées inexactes mais ne concernent pas directement l'utilisation du produit.

Le CES « Nutrition humaine » conclut que la composition du produit est adaptée 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.

Il souhaite que l'information selon laquelle il est important de tout mettre en œuvre pour que les mères puissent allaiter leur enfant et lorsqu'elles n'ont pas (ou pas assez) de lait, de proposer du lait de don, collecté et traité par un lactarium, soit rendue disponible à l'utilisateur.

Enfin, le CES réitère ses remarques relatives aux mentions d'étiquetage hormis celle concernant la population cible ("non recommandé pour les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée ou de poids inférieur à 1500 g").

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 et considère au vu des compléments d'information apportés que la composition du produit répond aux besoins nutritionnels des prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance ne pouvant recevoir de lait ni de leur mère, ni d'un lactarium.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Nutrition, ADFMS, DADFMS, préparation infantile, nourrisson de petit poids de naissance, prématuré

Nutrition, Food for special medical purposes (FSMP), infant formula, low birth weight infant, premature baby

BIBLIOGRAPHIE

- Anses 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.
- Agostoni, C., G. Buonocore, V. P. Carnielli, M. De Curtis, D. Darmaun, T. Decsi, M. Domellof, *et al.* 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.
- Corpeleijn, W. E., M. de Waard, V. Christmann, J. B. van Goudoever, M. C. Jansen-van der Weide, E. M. Kooi, J. F. Koper, *et al.* 2016. "Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants: The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial." *JAMA Pediatr* 170 (7):654-61.
- Cristofalo, E. A., R. J. Schanler, C. L. Blanco, S. Sullivan, R. Trawoeger, U. Kiechl-Kohlendorfer, G. Dudell, *et al.* 2013. "Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants." *J Pediatr* 163 (6):1592-1595 e1.
- Fanaro, S., E. Ballardini, and V. Vigi. 2010. "Different pre-term formulas for different pre-term infants." *Early Hum Dev* 86 Suppl 1:27-31.
- Hay, W. W., Jr., and K. C. Hendrickson. 2017. "Preterm formula use in the preterm very low birth weight infant." *Semin Fetal Neonatal Med* 22 (1):15-22.
- Koletzko, S., B. Poindexter, and R. Uauy. 2014. "Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birth weight infants." In *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. World Rev Nutr Diet, Basel, Karger, 110: 140-151
- Kumar, R. K., A. Singhal, U. Vaidya, S. Banerjee, F. Anwar, and S. Rao. 2017. "Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary." *Front Nutr* 4:20.
- Mimouni, F. B., D. Mandel, R. Lubetzky, and T. Senterre. 2014. "Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant." *World Rev Nutr Diet* 110:140-51.
- Pieltain, C., T. Senterre, V. De Halleux, and J. Rigo. 2015. "[Ca, P, and Mg Postnatal Metabolism and Requirements in Parenteral and Enteral Nutrition of Premature Infants]." *Rev Med Liege* 70 (12):629-37.
- Quigley, M., and W. McGuire. 2014. "Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants." *Cochrane Database Syst Rev* (4):Cd002971.