

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 juillet 2019

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

relatif à l'évaluation d'une denrée destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons 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 20 février 2018 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 pour les besoins nutritionnels des nourrissons prématurés ou 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) pour les besoins nutritionnels des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance. Il s'agit d'une préparation liquide conditionnée en mini-biberons de 70 mL.

Cette DADFMS est soumise aux dispositions réglementaires du règlement européen n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants bas âges, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour le contrôle du poids, de la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Elle 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.

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 3 avril 2019. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 6 juin 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 d'intérêts des experts sont rendues publiques par l'intermédiaire du site internet de l'Anses (www.anses.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 et sur les recommandations scientifiques en la matière, notamment celles du Comité de Nutrition de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

Le produit se présente sous forme liquide, prêt à l'emploi, conditionné dans des mini-biberons de 70 mL, vendus en cartons de vingt-quatre unités. Une gradation selon une échelle de 5 mL permet de mesurer les quantités ingérées. Le pétitionnaire estime la consommation journalière à huit biberons mais sans l'indiquer sur l'étiquetage, la fréquence de consommation du produit étant à adapter aux besoins de chaque nourrisson, sous contrôle médical.

Le CES « Nutrition humaine » relève que le pétitionnaire ne précise pas clairement dans quelles conditions le produit doit être utilisé, en particulier s'il est réservé à l'usage exclusif des maternités. Par ailleurs, le CES estime que le conditionnement n'est pas adapté aux prématurés immatures (car les tétines sont incompatibles avec l'immaturation) et qu'il est peu adapté à un usage en routine dans les biberonneries (en raison du format et de l'obligation de manipulations répétées de débouchage et ouverture de l'opercule).

Par ailleurs, le CES note que le pétitionnaire ne discute pas l'intérêt de cette préparation en complément de l'allaitement maternel.

3.2. Population cible

Le pétitionnaire indique que son produit est destiné aux nourrissons de prématurité moyenne (né entre 33 et 36 semaines d'aménorrhée (SA)) ou nés à terme mais de faible poids de naissance (c'est-à-dire inférieur à 2,2 kg). Selon le pétitionnaire, ces deux populations présentent des besoins

nutritionnels similaires. Il précise plus loin dans son argumentaire que le produit n'est pas adapté aux nourrissons d'un poids inférieur à 1 800 g et qu'au-delà de 2 750 g il convient de remplacer le produit par une préparation classique pour nourrissons. Le produit n'est pas destiné à l'alimentation des nourrissons nés à terme et avec un poids de naissance normal.

Toutefois, dans son argumentaire, le pétitionnaire s'appuie sur des études cliniques réalisées chez des enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée et d'un poids de naissance d'au plus 1500 g (Cooke *et al.*, 2004) ou chez des enfants nés entre 28 et 32 SA (Lapillonne *et al.*, 2004). De plus, il n'existe pas de recommandations formelles de l'ESPGHAN pour les enfants nés moyennement prématurés. Les recommandations citées par le pétitionnaire concernent les nourrissons présentant un poids de naissance inférieur à 1 800 g (Agostoni *et al.*, 2010) ou les enfants prématurés après leur période d'hospitalisation en néonatalogie (Aggett *et al.*, 2006).

Le CES constate que le pétitionnaire ne définit ni précisément, ni de manière homogène, la population ciblée tout au long du dossier. De plus, il estime que certaines recommandations citées en référence, qui portent sur des populations présentant des caractéristiques différentes, ne permettent pas de juger de l'intérêt du produit au regard des spécificités de la population cible.

3.3. Composition nutritionnelle du produit

3.3.1. Composition en énergie et macronutriments

Le produit apporte, pour 100 mL :

- 72 kcal ;
- 2 g de protéines dont 40 % de caséines et 60 % de protéines solubles ;
- 7,9 g de glucides dont 50 % de lactose et 50 % de maltodextrines ;
- 3,6 g de lipides dont 600 mg de triglycérides à chaîne moyenne, 21 mg d'acide arachidonique (ARA) et 14 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA).

L'osmolarité est de 300 mOsm/L.

Le pétitionnaire compare cette composition aux exigences réglementaires de la directive 2006/141/CE relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite. Il justifie le léger dépassement du seuil en énergie (72 kcal/100 mL contre 60 à 70 kcal/100 mL dans la réglementation) par des besoins protéino-énergétiques plus élevés dans la population cible. La teneur en protéines se situe entre les valeurs réglementaires pour les nourrissons sains nés à terme et celles recommandées par l'ESPGHAN pour les grands prématurés. Les teneurs en ARA et en DHA correspondent aux valeurs recommandées pour les enfants grands prématurés (Agostoni *et al.*, 2010) et à la nécessité d'enrichir l'alimentation des enfants prématurés en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (Aggett *et al.*, 2006).

La composition en nucléotides, taurine, choline et inositol est présentée et conforme à la directive 2006/141/CE. Un aminogramme est également disponible. Le pétitionnaire ne fournit toutefois pas de détails relatifs à la nature des protéines utilisées.

Enfin, le produit contient de la lécithine de soja, de l'extrait riche en tocophérol et du palmitate de L-ascorbyle. Les teneurs sont conformes au règlement européen 1333/2008¹ sur les additifs alimentaires mais leur utilisation n'est pas justifiée dans le dossier.

¹ Règlement (CE) N°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires

Le CES considère que le contenu protéino-énergétique, qui se situe entre les teneurs recommandées par ESPGHAN pour les prématurés de moins de 1800 g et celles pour les prématurés lors de leur sortie d'hôpital peut convenir aux besoins des nourrissons moyennement prématurés (né à 33-36 SA) ou de faible poids de naissance (< 2,2 kg) et dont le poids actuel est compris entre 1 800 g et 2 750 g.

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

3.3.2.Composition en vitamines et minéraux

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 compare les teneurs de son produit avec les exigences de la directive 1999/21/CE² relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Le CES note que la composition en vitamines et minéraux est conforme aux exigences de la directive 1999/21/CE relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.3.3.Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse comparative quantitative de la composition de son produit avec celle des autres produits disponibles sur le marché.

3.3.4.Études réalisées avec le produit

Aucune étude réalisée avec le produit ou un produit de composition similaire n'est présentée.

En ce qui concerne la tolérance et l'acceptabilité, le pétitionnaire mentionne que le produit est commercialisé depuis 2011 et que seules trois réclamations ont été enregistrées entre 2012 et 2014, aucune ne portant sur la tolérance ou l'acceptabilité. La formulation a été mise à jour en 2017 pour mettre en conformité les teneurs en vitamines et minéraux avec la réglementation relative aux DADFMS.

3.4. Données technologiques

3.4.1.Fiches techniques des ingrédients

Les fiches techniques concernant les matières premières ne sont pas fournies, mais une attestation de conformité de ces matières premières avec la réglementation en vigueur est présentée en annexe.

3.4.2.Stabilité des propriétés nutritionnelles

Le pétitionnaire fournit des données attestant d'une stabilité de la préparation pour une durée de 9 mois, ce qui correspond à la durée de vie mentionnée pour le produit.

L'indice de peroxyde du produit est en moyenne de 2,1 meqO/kg (intervalle des valeurs fournies : 1,7-2,4 meqO/kg).

Le CES ne fait pas de remarques sur ces points.

² Directive 1999/21/CE de la Commission, du 25 mars 1999, relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales

3.5. Projet d'étiquetage

L'étiquetage du carton est peu lisible mais mentionne la liste des ingrédients, la composition nutritionnelle du produit ainsi que des conseils de stockage et d'utilisation. Il est notamment indiqué que le produit est réservé à l'usage exclusif des maternités.

L'étiquetage du biberon contient une mention sur la supériorité de l'allaitement maternel.

Le CES estime que la population cible mentionnée sur l'étiquetage, « nourrisson en cas de prématurité ou de faible poids de naissance », est trop vague. Il conviendrait de préciser que le produit est destiné aux enfants moyennement prématurés (nés à 33-36 SA) et qu'il n'est pas destiné aux enfants de poids inférieur à 1 800 g ni de poids supérieur à 2 750 g.

Le CES juge les informations relatives aux conditions de préparation et d'utilisation insuffisantes, notamment en cas d'une administration par sonde. La référence à un service consommateur destiné aux parents est en contradiction avec l'usage qui semble réservé exclusivement aux services de maternité.

Le CES considère 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. Le produit peut également servir à compléter un allaitement partiel de l'enfant avec le lait de sa mère ou issu d'un lactarium.

3.6. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

En conclusion, le CES estime que le pétitionnaire ne définit pas clairement la population cible. Il souligne par ailleurs que le pétitionnaire n'a pas comparé son produit à ceux de la concurrence ni fourni d'étude pour évaluer sa tolérance par la population cible.

Néanmoins, il estime que la composition du produit peut convenir à la prise en charge des enfants moyennement prématurés ou de faible poids de naissance et pesant entre 1 800 et 2 750 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 ces précisions dans l'indication de la cible et de l'usage du produit soient portées sur l'étiquette.

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 « Nutrition humaine » et estime que la composition nutritionnelle du produit convient aux besoins des enfants moyennement prématurés ou de faible poids de naissance et pesant entre 1 800 et 2 750 g, ne recevant pas le lait de leur mère ou de lait issu de lactarium de façon exclusive.

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 PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Puntis JW, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Weaver LT. ESPGHAN Committee on Nutrition (2006) Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 42(5):596-603.

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE; 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.

Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC (2004) Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 89(5):F428-30.

Lapillonne A, Salle BL, Glorieux FH, Claris O (2004) Bone mineralization and growth are enhanced in preterm infants fed an isocaloric, nutrient-enriched preterm formula through term. *Am J Clin Nutr.* 80(6):1595-603.