

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

relatif à l'évaluation des justificatifs concernant un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le jeudi 4 juin 2010 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance.

2. CONTEXTE

Des produits, destinés à l'alimentation des prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance, sont disponibles en poudre et sous forme liquide. Ces produits sont soumis aux dispositions réglementaires spécifiques telles que définies dans l'arrêté du 20 juillet 1977 sur les produits de régime destinés aux régimes nécessitant un apport protidique particulier, le décret du 7 décembre 1984 relatif à l'étiquetage des denrées alimentaires, l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux ADDFMS et la directive 2003/89/CE du Parlement européen sur les ingrédients présents dans les denrées alimentaires.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 30 septembre 2010 et le 27 janvier 2011.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

4.1. Composition du produit

Le produit est présenté sous deux formes : une forme liquide à usage hospitalier exclusif (en bouteilles de 500 mL et en « nouettes » de 90 mL) et une forme en poudre à reconstituer selon les indications du fabricant.

Comparaison par rapport à la réglementation

Pour les deux préparations, la valeur énergétique est de 80 kcal/100 mL, ce qui est supérieur à la limite supérieure fixée par la réglementation relative aux préparations pour nourrissons (60-70 kcal/100 mL).

La teneur en protéines, identique pour les 2 préparations, dépasse la limite supérieure fixée par la réglementation (3 g/100 kcal) et atteint 3,1 g/100 kcal, avec un rapport caséine / protéines solubles de 60%.

Les fractions glucidiques, similaires pour les 2 préparations (9,5 g/100 kcal, dont 7,9 g de lactose pour la forme liquide) sont conformes à la réglementation.

La teneur en lipides (5,5 g/100 kcal dont 700 mg d'acide linoléique, 97 mg d'acide α -linoléique, 18,7 mg/100 kcal d'acide docosahexaénoïque (DHA) et 23,7 mg/100 kcal d'acide arachidonique (ARA) est conforme à la réglementation. Le produit contient 20% de triglycérides à chaînes moyennes.

Les teneurs en minéraux de la préparation en poudre et de la préparation liquide sont conformes à l'arrêté du 20 septembre 2000.

En ce qui concerne la composition en vitamines, les teneurs en vitamine A (225 μ g/100 kcal), en vitamine D (3,7 μ g/100 kcal), en vitamine E (4,7 mg/100 kcal) et en vitamine B9 (35 μ g/100 kcal) pour la préparation en poudre, et les teneurs en vitamine A (242 μ g/100 kcal), en vitamine C (30 mg/100 kcal) et en vitamine E (3,3 mg/100 kcal) pour la préparation liquide, dépassent les limites supérieures fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000.

Comparaison par rapport aux recommandations nutritionnelles

L'Anses considère que l'ensemble des données scientifiques disponible à ce jour (Klein, 2002; Tsang *et al.*, 2005; Agostoni *et al.*, 2010) confirme que les prématurés et les nourrissons de faible poids de naissance, ont des besoins nutritionnels spécifiques dus à leur immaturité métabolique et à la nécessité d'assurer une croissance post-natale semblable à celle qu'ils auraient *in utero*.

En ce qui concerne les apports en protéines et en DHA, les teneurs proposées, tant pour la préparation en poudre que la préparation liquide, sont justifiées par les besoins spécifiques des nourrissons prématurés et sont conformes aux recommandations précitées.

Compte tenu d'une différence de composition en minéraux et vitamines entre la préparation en poudre et la préparation liquide, la comparaison aux recommandations a été effectuée pour chacune des 2 formes de manière distincte.

En ce qui concerne la préparation en poudre, les teneurs en vitamines A, D, E et B9, dépassant les teneurs maximales fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000, sont conformes aux recommandations précitées. Les teneurs en minéraux sont conformes aux recommandations nutritionnelles des experts.

En ce qui concerne la préparation liquide, les teneurs en vitamines A, C et E, dépassant les teneurs maximales fixées par l'arrêté du 20 septembre 2000, sont conformes aux recommandations précitées. Cependant, les teneurs en vitamines D et B9, en fer et en zinc, conformes à la réglementation, sont inférieures aux recommandations nutritionnelles des experts.

Les différences entre les deux formules ne sont justifiées dans le dossier que par « des contraintes technologiques (lignes de production différentes) », sans qu'il soit apporté d'argument sur le plan nutritionnel ou relatif à la tolérance des produits. Ceci nécessite des précisions de la part du pétitionnaire.

4.2. Utilisation prévue et population cible

Ces produits sont destinés à l'alimentation des nouveau-nés prématurés et nourrissons de faible poids de naissance qui ne peuvent pas être alimentés par du lait de femme supplémenté. Les quantités et la durée d'utilisation doivent être fixées et adaptées par le médecin en fonction de l'état de santé du nourrisson. La dose journalière est fonction du poids de l'enfant.

4.3. Études réalisées avec le produit

Les études cliniques réalisées chez le nourrisson et présentées dans le dossier ont été sélectionnées selon plusieurs critères détaillés dans le rapport du pétitionnaire, notamment :

- des compositions des préparations proches des produits du pétitionnaire ;
- des poids des enfants au début de l'alimentation avec une formule enrichie (entre 2000 et 2750g) cohérent avec l'utilisation du produit du pétitionnaire.

Le pétitionnaire fournit des études cliniques (Cooke *et al.*, 1998; Picaud *et al.*, 2008) utilisant des préparations pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance caractérisées par un apport énergétique élevé et un enrichissement en protéines, vitamines et minéraux. Le pétitionnaire estime que ces études, qui utilisent des préparations dont la composition est, selon lui, proche de son produit, permettent d'évaluer l'effet de telles formules enrichies sur la croissance de l'enfant. Ainsi, l'étude de Cooke *et al.* (1998) utilisant une préparation à 80 kcal pour 100 mL en énergie et 2,2 g de protéines pour 100 mL, et celle de Picaud *et al.* (2008) utilisant une préparation à 81 kcal pour 100 mL en énergie et 2,3 g de protéines pour 100 mL, rapportent une amélioration de divers paramètres relatifs à la croissance de prématurés dans ces conditions. Une méta-analyse (Premji *et al.*, 2006), qui évalue les effets de différents niveaux d'apport en protéines chez le prématuré, indique qu'un apport compris entre 3 et 4 g/kg/j accélère la prise de poids chez des enfants de moins de 2,5 kg. Une augmentation de l'apport en protéines au-delà de 4 g/kg/j pourrait, néanmoins, augmenter trop fortement la synthèse d'urée et entraîner une acidose métabolique.

Le pétitionnaire fournit également son analyse de 2 études cliniques réalisées chez des prématurés (Boehm *et al.*, 2002; Knol *et al.*, 2005) recevant une formule dont la composition en macronutriments est proche de celle des produits évalués dans cet avis. Il estime que la composition de son produit se distingue principalement par l'absence de FOS/GOS (Fructo-oligosaccharides/ Galacto-oligo saccharides). D'après le pétitionnaire, ces études montrent qu'une alimentation exclusive avec ce type de formule permet aux prématurés et nourrissons de faible poids de naissance de rattraper leur retard de croissance. Ces études ne relatent pas d'intolérance ni d'effet indésirable.

L'Anses observe que ces études n'ont pas eu pour objectifs l'évaluation de l'effet de la formule enrichie sur la croissance des prématurés et nourrissons de faible poids de naissance et la tolérance du produit mais l'évaluation de l'effet d'une formule supplémentée en FOS/GOS sur la flore fécale.

L'Anses regrette l'absence d'essais cliniques évaluant les effets du produit sur la croissance des prématurés et nourrissons de faible poids de naissance.

4.4. Données technologiques

Le pétitionnaire évoque des contrôles effectués sur ses produits mais ne présente ni les méthodes utilisées ni les résultats de ces contrôles.

4.5. Étiquetage

L'étiquetage est conforme à la réglementation relative aux aliments destinés à des fins médicales spéciales : il mentionne la composition du produit, son mode d'utilisation, sous contrôle médical, et qu'il est destiné aux nourrissons de faible poids de naissance.

5. CONCLUSION

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail considère que les dépassements des seuils fixés par la réglementation pour la teneur en certains nutriments sont scientifiquement justifiés. Toutefois, en considérant qu'il s'agit du même produit sous 2 formes différentes, il est demandé au pétitionnaire de justifier la différence de composition entre la préparation en poudre et la préparation sous forme liquide, en particulier pour les teneurs en fer et en acide folique.

L'Anses considère que l'ensemble des données scientifiques disponibles montre que la composition du produit est adaptée aux capacités métaboliques et digestives ainsi qu'aux besoins de croissance des nouveau-nés et des nourrissons de petit poids de naissance qui ne peuvent pas être alimentés par du lait de femme supplémenté. Toutefois, le Comité regrette l'absence d'essais cliniques évaluant les effets du produit sur la croissance des prématurés et nourrissons de faible poids de naissance

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Mots clés : croissance, lait, nourrissons, prématurés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., *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, 85-91.
- Boehm G., Lidestri M., Casetta P., *et al.* (2002) Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86, F178-181.
- Clandinin M.T., Van Aerde J.E., Merkel K.L., *et al.* (2005) Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 146, 461-468.

- Cooke R.J., Griffin I.J., McCormick K., *et al.* (1998) Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. *Pediatr Res* 43, 355-360.
- Fang P.C., Kuo H.K., Huang C.B., *et al.* (2005) The effect of supplementation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid on visual acuity and neurodevelopment in larger preterm infants. *Chang Gung Med J* 28, 708-715.
- Klein C.J. (2002) Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 132, 1395S-1577S.
- Knol J., Boehm G., Lidestri M., *et al.* (2005) Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 94, 31-33.
- Picaud J.C., Decullier E., Plan O., *et al.* (2008) Growth and bone mineralization in preterm infants fed preterm formula or standard term formula after discharge. *J Pediatr* 153, 616-621, 621 e611-612.
- Premji S.S., Fenton T.R., Sauve R.S. (2006) Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003959.
- Siahanidou T., Margeli A., Lazaropoulou C., *et al.* (2008) Circulating adiponectin in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA)-supplemented formula--a randomized controlled study. *Pediatr Res* 63, 428-432.
- Tsang R.C., Uauy R.D., Koletzko B., *et al.* (2005) *Nutrition of the Preterm Infant*: Digital Educational Publishing.