

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 novembre 2023

AVIS

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

relatif à une « demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons nés prématurément ou aux nourrissons de faible poids de naissance pour compléter la consommation de lait féminin. »

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 3 juin 2021 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'évaluation d'un produit, présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons nés prématurément ou aux nourrissons de faible poids de naissance pour compléter la consommation de lait féminin.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'évaluation porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance, pour compléter le lait maternel.

Ce produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°609/2013, relatif aux denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids, ainsi qu'au règlement délégué (UE) n°2016/128 le complétant en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

Ce produit appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins nutritionnels propres à une maladie, à un trouble ou à un état de santé, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au paragraphe 3c de l'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Pour la composition nutritionnelle autre que celle en vitamines et minéraux et lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, les DADFMS spécifiquement destinées aux nourrissons doivent se conformer aux dispositions du règlement délégué (UE) n°2016/127 concernant les préparations pour nourrissons et les 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 collective a été réalisée par le 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 20 avril 2023. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 1^{er} juin 2023.

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. L'Anses a veillé à ce que les experts du comité présentant un risque de conflit d'intérêt avec l'objet de la saisine n'assistent pas aux débats relatifs à cette saisine.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <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

(dossier et références bibliographiques) ainsi que sur les recommandations de sociétés savantes européennes en la matière, notamment celles de l'ESPGHAN¹.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme de poudre à reconstituer dans du lait de femme. Le pétitionnaire indique qu'il est recommandé, lorsque cela est possible, de faire analyser le lait de femme afin de définir la stratégie de fortification adaptée. En l'absence de ces données, le niveau d'enrichissement standard est d'une mesurette arasée (ou d'un sachet) de 4 g pour 100 mL de lait de femme. Il est conseillé de procéder progressivement à partir de 2 g de produit pour 100 mL de lait de femme afin d'évaluer la tolérance du produit sur une période de 24 h, pour ensuite porter l'enrichissement à son maximum de 4 g de produit pour 100 mL de lait de femme. Il peut être reconstitué à partir de lait de femme congelé, après décongélation progressive de celui-ci au réfrigérateur (< 4°C).

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

3.2. Population cible

Le pétitionnaire mentionne que le produit est destiné aux nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance en cas de besoin de croissance accrue durant leur hospitalisation. Il précise que les nourrissons de faible poids de naissance sont pour la plupart des enfants nés prématurément ou présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le produit vise à compléter le lait de femme (soit du lait maternel, soit du lait issu de lactarium). Il mentionne plusieurs restrictions d'utilisation. Le produit n'est pas un aliment complet et ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Il ne convient pas aux nourrissons chez lesquels on a diagnostiqué une allergie au lait de vache, une intolérance au lactose et des maladies congénitales métaboliques telles que la galactosémie.

Le pétitionnaire précise que, pour les nourrissons de faible poids de naissance, il n'existe pas de recommandation formelle sur les situations nécessitant de fortifier le lait de femme. Aussi, l'opportunité d'enrichir le lait est laissée à l'appréciation des professionnels de santé, au vu des besoins individuels des nourrissons pris en charge.

Le CES « Nutrition humaine » note que les recommandations sur lesquelles s'appuie le pétitionnaire pour évaluer les besoins de sa population cible concernent des populations légèrement différentes :

- les nourrissons prématurés pesant jusqu'à 1800 g dans le cas de l'ESPGHAN (Agostoni *et al.* 2010) ;
- les nourrissons prématurés avec un poids de naissance jusqu'à 1500 g dans le cas de Koletzko *et al.* (Koletzko, Poindexter et Uauy 2014).

Par ailleurs, des recommandations plus récentes de l'ESPGHAN indiquent que l'utilisation de fortifiant du lait de femme n'est pas nécessairement recommandée pour

¹ ESPGHAN : The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

les nourrissons nés avec une prématurité modérée ou tardive (Lapillonne *et al.* 2019). Elle peut être appropriée dans certains cas, selon notamment l'âge gestationnel, le poids de naissance et les comorbidités du nourrisson. Le CES estime donc que la population cible indiquée par le pétitionnaire (« nourrissons nés prématurément ou nourrissons de faible poids de naissance ») doit être mieux caractérisée, notamment en fonction du poids corporel.

Le CES note également qu'aucune des recommandations sur lesquelles s'appuie le pétitionnaire ne s'adresse aux nourrissons de faible poids de naissance du fait d'un RCIU. Le CES estime donc que cette population cible n'est pas justifiée dans le dossier.

3.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

Le pétitionnaire fournit la composition de son produit (exprimée par 100 g de poudre et par dose de 4 g) ainsi que la composition d'un lait de mère d'enfant prématuré fortifié avec le produit à hauteur de 4 g de poudre dans 100 mL de lait, en se fondant sur les données de Tsang *et al.* pour la composition du lait de mère d'enfant prématuré (Tsang *et al.* 2005).

Le CES « Nutrition humaine » note que la composition du lait de mère d'enfant prématuré est issue d'un ouvrage (Tsang *et al.* 2005) regroupant des données issues de plusieurs études. L'Efsa a fait une revue de la littérature en 2014 sur la composition nutritionnelle du lait maternel qui n'a pas été prise en compte par le pétitionnaire (Laser Analytica 2014).

Le CES note également que les simulations d'apports nutritionnels ont été réalisées à partir d'un lait de femme ayant accouché prématurément uniquement. La composition du lait différant selon le stade de lactation, des simulations réalisées à partir de lait mature apparaissent nécessaires pour justifier l'adéquation du produit aux besoins de la population cible, lorsqu'il est utilisé en tant que fortifiant du lait issu de lactarium, qui est le plus souvent mature. De même, le pétitionnaire ne présente aucune simulation pour les enfants nés à terme et présentant un RCIU.

3.3.1. Densité énergétique et composition en macronutriments

L'apport calorique du mélange de lait de femme fortifié (LFF) avec 4 g de produit est de 84,6 kcal pour 100 mL.

Le CES « Nutrition humaine » note que l'apport énergétique du LFF est supérieur à la limite mentionnée dans le règlement (UE) 2016/127 qui s'élève à 60-70 kcal/100 mL. Cependant, l'ESPGHAN recommande un apport énergétique de 110-135 kcal/kg/j et un apport en liquides de 135-200 mL/kg/j (Agostoni *et al.* 2010) pour les enfants de moins 1,8 kg. Avec un apport calorique du mélange de 84,6 kcal pour 100 mL, le LFF permet de couvrir les besoins énergétiques pour un apport en liquides de 135-160 mL/kg/j, mais l'apport énergétique sera supérieur aux recommandations de l'ESPGHAN pour une consommation de plus de 160 mL/kg/j. Le CES considère que ce risque de dépassement doit être laissé à l'appréciation du prescripteur.

L'apport en protéines du LFF est de 3,6 g/100 kcal. Le pétitionnaire précise que l'apport protéique du produit est constitué à 100 % de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées. Le pétitionnaire justifie l'emploi de protéines hydrolysées par les bénéfices

digestifs de ces protéines (transit gastro-intestinal accéléré, tolérance alimentaire améliorée, mise en place plus rapide de l'alimentation entérale complète, selles plus molles). Le pétitionnaire fournit deux études à l'appui des bénéfices de l'utilisation de protéines partiellement hydrolysées : l'une sur le transit gastro-intestinal et la consistance des selles (Mihatsch, Hogel et Pohlandt 2001) et l'autre sur la mise en place d'une alimentation entérale complète (Mihatsch *et al.* 2002).

Le CES « Nutrition humaine » note que l'apport protéique du LFF (3,6 g/100 kcal) est supérieur à la limite mentionnée dans le règlement (UE) 2016/127 (1,8-2,5 g/100 kcal) mais correspond à la valeur recommandée par l'ESPGHAN à la fois pour les nourrissons de moins de 1 kg (valeur recommandée de 3,6 à 4,1 g/100 kcal) et pour les nourrissons de 1-1,8 kg (valeur recommandée de 3,2 à 3,6 g/100 kcal) (Agostoni *et al.* 2010).

Concernant l'emploi de protéines partiellement hydrolysées, le CES note que la taille des fragments peptidiques n'est pas précisée. La première étude citée par le pétitionnaire à l'appui de l'emploi des protéines partiellement hydrolysées (Mihatsch, Hogel et Pohlandt 2001) a été réalisée dans le cadre d'une alimentation complète et non d'une fortification. La seconde étude (Mihatsch *et al.* 2002) a inclus uniquement des nourrissons consommant moins de 10 % de lait maternel. Aucune étude n'a été fournie sur le bénéfice de l'utilisation de protéines partiellement hydrolysées dans le cadre d'une fortification du lait maternel. Le CES estime ainsi que l'emploi de protéines partiellement hydrolysées mériterait d'être mieux justifié.

L'apport lipidique du LFF est de 5 g/100 kcal, incluant 0,88 g/100 kcal de triglycérides à chaînes moyennes (TCM). La teneur en acide linoléique est de 621 mg/100 kcal et celle d'acide alpha-linolénique de 55 mg/100 kcal. Le LFF apporte 19,25 mg/100 kcal d'acide docosahexaénoïque (DHA) mais également 24,41 mg/100 kcal d'acide arachidonique.

Le CES « Nutrition humaine » note que l'apport lipidique du LFF est conforme au règlement (UE) 2016/127 à l'exception de l'apport en DHA qui est inférieur aux valeurs réglementaires pour les préparations pour nourrissons (20-50 mg/100 kcal). La teneur en DHA du LFF est néanmoins conforme aux recommandations de l'ESPGHAN de 2010 (11-27 mg/100 kcal) (Agostoni *et al.* 2010). Il convient d'ajouter que dans l'actualisation des recommandations de l'ESPGHAN pour les nourrissons prématurés, publiées après le rapport du pétitionnaire, la teneur recommandée en DHA a été augmentée (Embleton *et al.* 2023).

Le CES considère que même si le produit était conforme aux recommandations de l'ESPGHAN lorsque le pétitionnaire a soumis son dossier, il conviendrait de le mettre en conformité avec ces nouvelles recommandations.

L'apport en glucides du LFF est de 10,17 g/100 kcal. Le pétitionnaire indique qu'il est légèrement inférieur aux recommandations de l'ESPGHAN (10,5 – 12 g/100 kcal) afin de permettre la présence de quantités suffisantes de protéines et de matières grasses.

Le CES « Nutrition humaine » note que l'apport relatif en glucides, c'est-à-dire l'apport pour 100 kcal de LFF, est conforme au règlement (UE) 2016/127 (9-14 g/100 kcal) mais légèrement inférieure aux recommandations de l'ESPGHAN. Il rejette la justification du pétitionnaire car si la part des protéines ne peut être modifiée pour répondre à la fois aux besoins des nourrissons de moins de 1 kg et des nourrissons de 1 à 1,8 kg, la part

des lipides pourrait être légèrement augmentée tout en restant conforme aux recommandations de l'ESPGHAN (4,4-6,0 g/100 kcal).

En ce qui concerne les glucides, le produit est constitué uniquement de maltodextrines à hauteur de 32,4 g/100 g de poudre (pour atteindre 1,53 g/100 kcal de maltodextrines dans le LFF). Le pétitionnaire justifie ce choix en citant le rapport détaillé de l'ESPGHAN selon lequel le remplacement partiel du lactose par des polymères de glucose, de maltose ou d'autres glucides potentiellement plus digestibles pourrait avoir des effets bénéfiques.

Le CES « Nutrition humaine » note que, même si l'ESPGHAN n'indique pas d'apport recommandé en maltodextrines pour les nourrissons prématurés, les maltodextrines sont autorisées par le règlement (UE) 2016/127.

Le CES note également que le pétitionnaire ne prend pas en compte dans ses simulations les oligosaccharides du lait maternel, alors que leur concentration est élevée : 13,6 g/L dans le colostrum, 10,7 g/L dans le lait de transition et 6 g/L dans le lait mature (Ren *et al.* 2023). Cette omission remet en cause les estimations des apports glucidiques dans les simulations.

3.3.2. Vitamines et minéraux

Le pétitionnaire fournit un tableau comparant la composition en vitamines, minéraux et oligo-éléments du produit aux critères de composition du règlement (UE) 2016/128.

Les valeurs réglementaires minimales et maximales sont respectées pour la majorité des nutriments à l'exception des vitamines A, D et E, de l'acide folique, du sodium et de l'iode pour lesquels la teneur du LFF excède les valeurs réglementaires. Le pétitionnaire justifie ces dépassements par les besoins accrus des nouveau-nés prématurés et la teneur insuffisante du lait maternel en ces nutriments pour couvrir ces besoins.

Le CES « Nutrition humaine » estime que la teneur du LFF pour ces vitamines et minéraux est conforme aux recommandations de l'ESPGHAN de 2010, les dépassements de valeurs réglementaires sont donc justifiés. Le CES note que, pour les estimations d'apport en iode, le pétitionnaire a appliqué la teneur minimale des laits de mères américaines (14 µg/100 mL). Dans la mesure où le produit est commercialisé en France, le CES s'interroge sur l'intérêt de considérer les compositions américaines plutôt qu'européennes (teneur en iode 7-9 µg/100 mL, (Tsang *et al.* 2005)).

3.3.3. Autres substances

Le produit contient de la choline à hauteur de 8,6 mg pour 4 g de poudre, ce qui, associé à une concentration estimée nulle dans le lait de femme d'après l'ouvrage de Tsang *et al.* (2005), aboutit à une teneur de 10,17 mg/100 kcal dans le LFF.

Le CES « Nutrition humaine » indique que la teneur en choline du LFF, calculée par le pétitionnaire en considérant une concentration nulle dans le lait maternel, est inférieure au règlement (UE) 2016/127 (25-50 mg/100 kcal) mais conforme aux recommandations de l'ESPGHAN (7-50 mg/100 kcal).

Cependant l'ESPGHAN a estimé la concentration en choline du colostrum et du lait maternel de transition à 150 µmol/dL (soit environ 15,6 mg/100 mL) (Agostoni *et al.*

2010). Cette omission entraîne une sous-estimation des apports en choline dans les simulations.

Le produit apporte également de l'inositol à hauteur de 4,44 mg pour 4 g de poudre, ce qui, associé à une concentration estimée nulle dans le lait de femme d'après l'ouvrage de Tsang et al. (2005), aboutit à une teneur de 5,25 mg/100 kcal dans le LFF.

Le CES « Nutrition humaine » note que l'ESPGHAN estime que la concentration en inositol du lait de femme s'élève à 13-48 mg/100 kcal, que les mères aient accouché à terme ou prématurément (Agostoni et al. 2010). Cet intervalle s'inscrit dans la fourchette de concentration recommandée par l'ESPGHAN (4 à 48 mg/100 kcal). L'adjonction d'inositol au produit n'apparaît ainsi pas justifiée.

Le produit contient de la L-carnitine et de la taurine à des doses conformes à la réglementation (UE) 2016/127.

Enfin, le produit contient un correcteur d'acidité (acide citrique), et des antioxydants (extrait riche en tocophérols).

Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ces dernières substances.

3.3.4. Osmolalité

L'osmolalité du LFF (4 g de poudre pour 100 mL de lait humain) est de 390 mOsm/kg au moment du mélange. Elle augmente légèrement, passant de 390 à 409 mOsm/kg 24 h après la formation du mélange, à 4°C et de 390 à 432 mOsm/kg à 25°C.

Selon le pétitionnaire, le groupe d'experts du *Life Sciences Research Organization* recommande que la charge osmotique rénale du produit soit au minimum de 22 mOsm/100 kcal pour tenir compte des recommandations minimales sur les apports en azote, sodium, chlore, potassium et phosphore ; et au maximum de 32 mOsm/100 kcal pour éviter un risque de déshydratation qui serait liée à un excès d'apports en nutriments osmotaires (azote, chlore, potassium, phosphore et sodium essentiellement).

Le CES « Nutrition humaine » note que le pétitionnaire ne fournit pas les données d'osmolalité en mOsm/100 kcal pour vérifier leur adéquation avec les recommandations. Par ailleurs, dans un avis antérieur (saisine n°2013-SA-0044), l'Anses mentionnait également qu'« une osmolalité supérieure à 450 mOsm/kg était associée à un risque d'entérocolite nécosante » (Anses 2016). Selon les données fournies, l'osmolalité du LFF reste en dessous de ce seuil 24 h après reconstitution à 4°C.

Le CES ajoute que le mode de préparation indiqué sur l'étiquetage prévoit de porter le lait à 35-40°C. Il apparaît donc également nécessaire de faire des mesures d'osmolalité à ces températures.

3.4. Comparaison avec les produits sur le marché

Le pétitionnaire compare son produit avec une seule autre DADFMS classée dans les fortifiants multicomposants du lait maternel pour nourrissons prématurés. Il présente la liste des ingrédients et la composition nutritionnelle des deux produits. Les sources de protéines sont différentes (hydrolysats de lactosérum et caséines contre hydrolysat de lactosérum) et le

produit du pétitionnaire contient certains éléments supplémentaires : triglycérides à chaîne moyenne, huiles de poisson et de colza, choline, inositol, taurine et carnitine. Les teneurs en potassium, sélénium, zinc et iode sont plus élevées, ainsi que pour la plupart des vitamines. Le pétitionnaire souligne que son produit est le seul qui comporte des lipides ajoutés.

Le pétitionnaire compare également l'osmolarité du lait maternel fortifié avec celle de chacun des produits.

Le CES « Nutrition humaine » s'interroge sur l'absence de comparaison avec le précédent produit du pétitionnaire. Il note que les unités fournies pour exprimer l'osmolarité du lait fortifié n'étant pas les mêmes, il est difficile d'effectuer la comparaison entre les deux produits.

3.5. Etudes réalisées avec le produit

Le pétitionnaire fournit trois études cliniques réalisées avec le produit.

La première étude (Rigo *et al.* 2017) est un essai contrôlé randomisé en double aveugle et multicentrique comparant l'effet de la fortification du lait maternel avec le produit ou avec un fortifiant témoin de même apport énergétique (avec un hydrolysât poussé de protéines du lactosérum, aucun lipide et davantage de glucides) chez des nourrissons nés avant 32 semaines d'aménorrhées ou avec un poids de naissance inférieur à 1500 g. L'objectif de cette étude était de démontrer l'acceptabilité et la tolérance du produit par la population cible, ainsi que son efficacité (sur la croissance et les biomarqueurs nutritionnels). La fraction glucidique du produit témoin est constituée de lactose et de maltodextrine. L'étude a inclus 153 nourrissons. Le pétitionnaire indique que les enfants recevant le produit avaient un gain de poids plus élevé après 21 jours de traitement que ceux du groupe témoin, le gain de taille et de périmètre crânien étant le même dans les deux groupes. Il rapporte que l'incidence des effets indésirables considérés comme liés aux fortifiants étudiés était faible et non significativement différente entre les groupes, et qu'il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence globale des effets indésirables graves.

Le CES « Nutrition humaine » ajoute que les auteurs rapportent que l'incidence des effets indésirables (toutes causes confondues) étaient néanmoins plus élevée dans le groupe consommant le produit.

La deuxième étude (Billeaud *et al.* 2018) porte sur un sous-groupe de 47 nourrissons de l'étude précédente pour lesquels le métabolisme lipidique a été évalué. Pour caractériser l'apport en lipides du lait fortifié, les auteurs ont utilisé la composition de lait de mère d'enfants nés à terme et non les références de Tsang *et al.*, 2005 comme dans l'étude précédente. L'étude montre une bonne intégration de l'acide alpha-linolénique dans les triglycérides plasmatiques et du DHA dans les membranes des globules rouges.

La troisième étude (Rigo *et al.* 2020) présente les résultats concernant l'objectif secondaire de la première étude (Rigo *et al.* 2017) sur des marqueurs du statut inflammatoire gastro-intestinal (α -1 antitrypsine et calprotectine fécales) et de maturité gastro-intestinale (l'élastase-1 fécale). L' α -1 antitrypsine et l'élastase-1 fécales étaient plus basses dans le groupe consommant le produit que dans le groupe témoin et il n'y avait pas de différence pour la calprotectine fécale. Le pétitionnaire conclut que la consommation de lait de femme enrichi avec le produit

est associée à des biomarqueurs gastro-intestinaux normaux dont les valeurs moyennes se situent dans les limites observées chez les nourrissons nés à terme en bonne santé.

Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ces deux études.

3.6. Données technologiques

Le pétitionnaire mentionne que la durée de conservation a été déterminée par des tests chimiques et organoleptiques sur des produits conservés à différents temps et températures. Elle est de 15 mois avant ouverture dans un endroit sec et frais, puis de 3 semaines après ouverture.

Le CES « Nutrition humaine » note que le pétitionnaire n'a pas fourni les données sur lesquelles il s'est appuyé pour établir la durée de conservation du produit.

3.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage comporte la composition nutritionnelle, la liste des ingrédients et la population cible conformément aux règlements (UE) 2016/127 et 2016/128.

Le CES « Nutrition humaine » note que la population cible indiquée sur le projet d'étiquetage « nouveau-nés prématurés ou de faible poids » est similaire à celle présentée dans le dossier et mériterait d'être précisée.

Le CES note également une incohérence entre le tableau de composition nutritionnelle du produit présenté par le pétitionnaire dans son document indiquant que les glucides sont constitués uniquement de maltodextrines (32,4 g/100 g) et celui qu'il présente dans le projet d'étiquetage indiquant que les glucides comportent 2,1 g/100 g de sucres.

3.8. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Le CES « Nutrition humaine » estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour statuer sur l'adéquation du produit aux besoins de la population cible.

En effet, le CES « nutrition humaine » considère que la population cible « nourrissons prématurés et de faible poids de naissance » nécessite d'être mieux caractérisée, notamment en fonction du poids corporel. Il souligne également que le pétitionnaire ne justifie pas l'adéquation de son produit aux besoins des nourrissons nés à terme et présentant un RCIU.

Par ailleurs, les simulations d'apport ont été réalisées à partir d'une composition moyenne de lait de mère d'enfant prématuré et non d'enfant né à terme. Les laits issus du lactarium sont le plus souvent des laits matures, de composition différente de celle des laits de mères d'enfant prématuré. Ainsi le CES estime que des simulations sont nécessaires, afin de vérifier que la composition du mélange du produit à du lait mature respecte les valeurs réglementaires ou à défaut les recommandations de l'ESPGHAN.

De plus, le CES considère que la concentration en inositol du lait de femme ayant accouché à terme ou prématurément correspond aux recommandations de l'ESPGHAN et ne nécessite aucune fortification supplémentaire. La teneur en DHA du produit paraît

en revanche trop faible au regard des recommandations récentes, même si elles restent proches des valeurs réglementaires.

Enfin, le CES considère que les éléments fournis sur la caractérisation des protéines partiellement hydrolysées ainsi que sur la justification de leur emploi sont insuffisants.

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 les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour statuer sur l'adéquation du produit aux besoins nutritionnels des nourrissons nés prématurément ou de faible poids de naissance en complément de la consommation de lait féminin.

Pr Benoit Vallet

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 et 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. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>.
- Anses. 2016. "Avis de l'agence de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des justificatifs relatifs à un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales hypoallergénique pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance consommant le lait maternel. (Saisine 2013-SA-0044). Maisons-Alfort : Anses." : 6 p.
- Billeaud, C., C. Boue-Vaysse, L. Couedelo, P. Steenhout, J. Jaeger, C. Cruz-Hernandez, L. Ameye, J. Rigo, J. C. Picaud, E. Saliba, N. P. Hays et F. Destailats. 2018. "Effects on Fatty Acid Metabolism of a New Powdered Human Milk Fortifier Containing Medium-Chain Triacylglycerols and Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants." *Nutrients* 10 (6). <https://doi.org/10.3390/nu10060690>.
- Embleton, N. D., S. J. Moltu, A. Lapillonne, C. H. P. van den Akker, V. Carnielli, C. Fusch, K. Gerasimidis, J. B. van Goudoever, N. Haiden, S. Iacobelli, M. J. Johnson, S. Meyer, W. Mihatsch, M. S. de Pipaon, J. Rigo, G. Zachariassen, J. Bronsky, F. Indrio, J. Koglmeier, B. de Koning, L. Norsa, E. Verduci et M. Domellof. 2023. "Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 76 (2): 248-268. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>.
- Koletzko, B., B. Poindexter et R. Uauy. 2014. "Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birth weight infants." *World Rev Nutr Diet* 110: 297-9. <https://doi.org/10.1159/000360195>.
- Lapillonne, A., J. Bronsky, C. Campoy, N. Embleton, M. Fewtrell, N. Fidler Mis, K. Gerasimidis, I. Hojsak, J. Hulst, F. Indrio, C. Molgaard, S. J. Moltu, E. Verduci, M. Domellof et Espghan Committee on Nutrition. 2019. "Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 69 (2): 259-270. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002397>.
- Laser Analytica. 2014. "Comprehensive literature search and review of breast milk composition as preparatory work for the setting of dietary reference values for vitamins and minerals." *EFSA supporting publication*: 154.
- Mihatsch, W. A., A. R. Franz, J. Hogel et F. Pohlandt. 2002. "Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants." *Pediatrics* 110 (6): 1199-203. <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1199>.
- Mihatsch, W. A., J. Hogel et F. Pohlandt. 2001. "Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants." *Acta Paediatr* 90 (2): 196-8. <https://doi.org/10.1080/080352501300049442>.
- Ren, X., J. Yan, Y. Bi, P. W. Shuttleworth, Y. Wang, S. Jiang, J. Wang, Y. Duan, J. Lai et Z. Yang. 2023. "Human Milk Oligosaccharides Are Associated with Lactation Stage and

- Lewis Phenotype in a Chinese Population." *Nutrients* 15 (6). <https://doi.org/10.3390/nu15061408>.
- Rigo, J., J. M. Hascoet, C. Billeaud, J. C. Picaud, F. Mosca, A. Rubio, E. Saliba, M. Radke, U. Simeoni, B. Guillois, V. de Halleux, J. Jaeger, L. Ameye, N. P. Hays et J. Spalinger. 2017. "Growth and Nutritional Biomarkers of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Trial." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 65 (4): e83-e93. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001686>.
- Rigo, J., J. M. Hascoet, J. C. Picaud, F. Mosca, A. Rubio, E. Saliba, M. Radke, U. Simeoni, B. Guillois, N. P. Hays, M. Hartweg, C. Billeaud et J. Spalinger. 2020. "Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status." *Acta Paediatr* 109 (3): 527-533. <https://doi.org/10.1111/apa.14981>.
- Tsang, R.C., R. Uauy, B. Koletzko et S.H. Zlotkin. 2005. *Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*. 2nd ed. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing Inc.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la « Demande d'évaluation d'un produit, présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons nés prématurément ou aux nourrissons de faible poids de naissance pour compléter la consommation de lait féminin ». (saisine 2021-SA-0121). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.