

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

**relatif à une demande d'avis relatif à l'évaluation de l'innocuité de l'emploi de fibres prébiotiques constituées d'un mélange équipondéral de galacto-oligosaccharides et de polydextrose dans une préparation pour nourrissons**

---

*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 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 rendus publics.*

---

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le vendredi 8 juillet 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à l'évaluation de l'innocuité de l'emploi de fibres prébiotiques constituées d'un mélange équipondéral de galacto-oligosaccharides et de polydextrose dans une préparation pour nourrissons. Des documents complémentaires ont été reçus le 21 septembre 2011.

## **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le produit est un mélange à base de galacto-oligosaccharides et de polydextrose à hauteur respectivement de 2 g par litre de produit tel que reconstitué dans une préparation pour nourrissons. La préparation est préconisée pour couvrir les besoins nutritionnels chez les nourrissons en bonne santé de la naissance à 6 mois. Ce produit est soumis aux dispositions de l'article 4, paragraphe 3, de l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et 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 (2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 24 novembre, sur la base de rapports initiaux rédigés par 2 rapporteurs.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES

#### 3.1. Composition du produit

Le produit est présenté en boîte de 900 g de poudre. Pour 100 mL de préparation reconstituée, la composition en énergie, protéines, glucides, lipides, vitamines, minéraux, inositol, choline, taurine, carnitine, nucléotides est très proche de celle de la préparation originale déjà commercialisée. Cent mL de préparation reconstituée apportent 68 kcal, 1,41 g de protéines, 7,3 g de glucides, 3,7 g de lipides avec 0,61 g d'acide linoléique, 47 mg d'acide alpha-linolénique, 23 mg d'acide arachidonique et 11,4 mg d'acide docosahexaénoïque. Dans ce dossier, l'innovation consiste dans l'addition d'un mélange constitué de galacto-oligosaccharides (GOS) et de polydextrose (PDX), chacun de ces 2 ingrédients à une concentration de 2 g/L.

***Le CES note que le pétitionnaire ne fournit pas d'information au sujet de l'impact sur la préparation de l'addition de GOS et de PDX. En effet, au minimum 3,06 % d'autres ingrédients ont du être supprimés mais le CES souhaite savoir si cet ajout a entraîné d'autres répercussions sur la composition de la préparation.***

Selon le pétitionnaire, la préparation a donc été modifiée par rapport à l'ancienne préparation par l'addition des 2 fibres alimentaires GOS et PDX à hauteur de 2 g de chacune des 2 fibres par litre de préparation reconstituée (hydratée). Le pétitionnaire indique que ce mélange est conforme à l'article 4 de l'arrêté du 11 avril 2008 qui autorise d'autres ingrédients que ceux autorisés dans l'arrêté sous réserve qu'il soit « démontré par des données scientifiques généralement admises qu'ils conviennent à l'alimentation particulière des nourrissons dès leur naissance ».

***Le CES considère que l'arrêté du 11 avril 2008 ne mentionne pas spécifiquement la possibilité d'introduction d'oligosaccharides en mélange autres que le mélange GOS/fructo-oligosaccharides. Le mélange PDX/GOS devrait donc être soumis à la même règle que tous les nouveaux ingrédients introduits dans les préparations pour nourrissons.***

Ce PDX est considéré comme une fibre alimentaire. Il est fréquemment utilisé comme substitut de matières grasses (agent gonflant). Il s'agit d'un polymère de glucose hautement branché avec des terminaisons sorbitol. La polymérisation obtenue par condensation sous vide à haute température (150-160°C) en présence de faibles quantités d'acide citrique, de dextrose (glucose) et de sorbitol, est aléatoire. Le polymère contient ainsi divers types de liaisons glycosidiques mais avec une prédominance de liaison 1-6. Le degré de polymérisation (DP) moyen est de 12. Selon le pétitionnaire, ce DP est « clairement dans la fourchette indiquée pour les oligosaccharides du lait maternel ». L'ingrédient est constitué pour plus de 90 % du polymère, pour 0 à 4 % d'anhydroglucose et de glucose, et pour 0 à 2 % de sorbitol.

***Le traitement mis en œuvre pour la production du PDX ne suscite pas de remarque de la part du CES. Le DP moyen de 12 semble être celui des plus gros oligosaccharides (OS) présents dans le lait maternel. Aucune information n'indique la présence de 2 g/L d'OS de DP moyen de 12 dans le lait maternel.***

Le galacto-oligosaccharide contient au minimum 57 % de GOS (/MS) et au maximum 23 % de lactose anhydre, 22 % de glucose anhydre et au minimum 0,8 % de galactose. Le pH est compris entre 3,2 et 3,8, pour améliorer sa conservation. Il est obtenu par transgalactosylation après hydrolyse du lactose par la  $\beta$ -galactosidase.

La stabilité des préparations est d'au moins 18 mois.

#### 3.2. Utilisation prévue, population cible et historique d'utilisation

Le produit conviendrait aux nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois en remplacement ou en complément de l'allaitement maternel.

Les galacto-oligosaccharides (GOS) sont utilisés en France depuis 2003. Leur utilisation dans les préparations pour nourrissons a fait l'objet d'un avis de l'Afssa du 1<sup>er</sup> août 2002 (2001-SA-0191).

L'Afssa a approuvé l'utilisation de polydextrose (PDX) comme ingrédient source de fibres alimentaires (saisines 2002-SA-0183 et 2003-SA-0232) dans une large gamme de produits alimentaires incluant des boissons.

Le Comité d'experts sur les additifs alimentaires mixte FAO/OMS (JECFA, 2011), l'UE « Scientific Committee on Food (SCF) » ont attribué au PDX une dose journalière admissible (ADI) « non spécifiée » respectivement en 1987 et 1990, signifiant qu'aucun effet indésirable n'était identifié.

Aux Etats-Unis, le PDX et le GOS sont considérés comme « généralement reconnus comme sûr » (GRAS) pour une utilisation dans les denrées alimentaires en général.

Le PDX est déjà spécifiquement autorisé comme ingrédient pour les préparations pour nourrissons aux Etats-Unis, au Mexique et plusieurs pays d'Amérique latine, ainsi qu'à Hong-Kong. Ce produit est commercialisé aux Etats-Unis ainsi qu'au Mexique depuis mars 2010.

### **3.3. Etudes réalisées avec le produit**

- *Métabolisme du polydextrose chez l'Homme*

Selon le pétitionnaire, qui se base sur 2 études chez l'Homme et 3 études chez le rat, le métabolisme du PDX est similaire chez le rat et chez l'Homme. Un tiers du polydextrose ingéré serait excrété dans les selles, 22% seraient excrétés sous forme de CO<sub>2</sub> et d'acides gras à chaîne courte dans les selles, 30% seraient excrétés dans les gaz expirés et moins de 2% seraient excrétés dans les urines, soit sous forme intacte soit sous forme d'urée. Seule une petite quantité de PDX serait digérée par les enzymes (en particulier la maltase intestinale) du tube digestif.

- *Surveillance post-lancement des effets secondaires*

Le pétitionnaire tient un registre de toutes les réclamations pour chacun de ses produits. Le dossier permet donc de comparer les observations concernant des effets secondaires relevés suite à la consommation de la nouvelle préparation par rapport à la précédente et ce pendant respectivement 9 mois et 2 ans. Les réclamations incluant la présence de traces de sang dans les selles, la déshydratation, les réactions allergiques et anaphylactiques et le reflux gastro-oesophagien, ont été 2 fois moins fréquentes avec la nouvelle préparation mais il n'est pas démontré que cette différence soit significative.

- *PDX/GOS dans la préparation pour nourrissons et probabilité d'effets négatifs*

Le pétitionnaire a analysé l'ensemble des effets négatifs observés pendant la totalité des essais cliniques dont il est à l'origine sachant que ces effets peuvent être, ou pas, liés au produit faisant l'objet de l'étude.

Parmi les principaux effets secondaires, le pétitionnaire s'est particulièrement penché sur les effets suivants : 1) diarrhées, 2) déshydratation, 3) constipation, 4) flatulences, 5) vomissements et régurgitations excessives, 6) eczéma et réactions allergiques, 7) irritabilité, agitation et pleurs.

Une des études a montré une augmentation de l'incidence des diarrhées avec la préparation PDX/GOS mais pas avec le mélange PDX/GOS/Lactulose (LOS) (Ziegler et al. 2007). L'effet diarrhéique n'était pas dose-dépendant. Le pétitionnaire conclut à l'absence d'effet significatif du mélange PDX/GOS sur le plan physiologique. Dans ce travail, la diarrhée était définie comme l'émission d'au moins 3 selles aqueuses par jour, mais le pétitionnaire considère que dans ces conditions les selles des enfants allaités devraient alors être considérées comme diarrhéiques.

Dans 5 autres études, le diagnostic de diarrhée n'était posé que lorsqu'une cause pathologique était identifiée ou qu'elle entraînait une déshydratation, un déséquilibre électrolytique ou un retard de croissance. Le mélange PDX/GOS a conduit à des selles plus molles dans la totalité des 5 études, observation considérée comme un effet physiologique bénéfique pour les nourrissons. Il n'entraîne pas d'élévation de l'incidence de diarrhées.

Le mélange ne conduit pas à des cas de déshydratation (telle que définie par l'OMS) chez des nourrissons en bonne santé, population qui a fait l'objet des études cliniques. Aucun des marqueurs validés de la déshydratation (dont la natrémie et la créatininémie) n'est affecté par la consommation du mélange PDX/GOS par les nourrissons.

Une étude sur des porcelets nouveau-nés confirme l'absence de phénomènes de déshydratation avec du PDX y compris à des doses élevées (4,48 g/kg de poids corporel/jour).

Enfin la préparation pour nourrissons contenant le mélange PDX/GOS ne fait pas plus l'objet de signalements de cas de déshydratation que les autres préparations sans prébiotiques.

L'incidence de la constipation n'était pas significativement différente dans les études cliniques entre les groupes de nourrissons recevant le mélange PDX/GOS et les groupes « contrôle ».

Une autre étude montre que tous les groupes de nourrissons (« contrôle », allaités et « PDX/GOS ») avaient des faibles taux de flatulences telles que perçues par les parents mais que ce taux était significativement plus faible dans le groupe « allaité » que dans les 2 groupes recevant des préparations pour nourrissons.

Une autre étude ne met pas en évidence d'augmentation de production de gaz lors de la consommation de PDX/GOS. Le mélange serait mieux toléré que le GOS seul pour lequel plus de nourrissons avaient des symptômes de flatulence. Cette étude montre qu'il n'y a pas d'augmentation des vomissements et des reflux avec le mélange PDX/GOS par rapport au groupe « Contrôle ».

Une augmentation de l'eczéma a été observée avec le mélange PDX/GOS dans l'étude de Ziegler et al (2007) mais pas dans les 5 études suivantes. Cet effet significatif dans la première étude est considérée comme une erreur de type I par le pétitionnaire. Il est en outre très peu probable que le mélange soit à l'origine de réactions allergiques car il ne contient que de très faibles quantités de protéines (associées au GOS et non pas au PDX).

Le mélange PDX/GOS ne conduit pas à une modification de l'incidence de l'irritabilité des nourrissons telle que signalée par les parents. Il en est de même pour l'incidence des pleurs et de l'agitation des nourrissons.

Considérant les effets du PDX sur la biodisponibilité des nutriments, l'étude faite avec le produit montre que le mélange PDX/GOS n'influence pas l'absorption du calcium, du sodium, du potassium et du phosphore. Les taux de Ca, P, Na, K et P étaient dans les limites de la normale pour les 2 groupes PDX/GOS et « contrôle ».

En conclusion, le pétitionnaire n'a pas constaté, au cours des essais cliniques qu'il a commandités et dans les réclamations des clients enregistrées par l'entreprise, de différences dans le nombre d'effets indésirables chez les nourrissons recevant la formule avec PDX/GOS par rapport à ceux qui recevaient la formule « contrôle ». De plus le nombre d'effets secondaires sérieux n'était pas non plus différent entre les 2 groupes.

Le pétitionnaire souligne le fait que concernant les diarrhées, il est important de définir la notion d'effet indésirable spécifique. En effet, des selles liquides ne devraient pas, selon le pétitionnaire, être considérées comme un effet indésirable à moins que la diarrhée n'ait une cause pathologique ou qu'elle ne conduise à une déshydratation ou à un retard de croissance.

***Le CES considère que toutes les études cliniques ayant été menées sur des nourrissons en bonne santé, il est indispensable d'assurer un suivi continu des signalement d'effets indésirables et ce spécialement dans des populations de nourrissons sensibles notamment en raison d'une immaturité de leur tube digestif (prématurés et retard de croissance intra-utérine).***

### **3.4.Étiquetage**

Le projet d'étiquetage qui ne figure pas dans le dossier fourni par le pétitionnaire devrait indiquer que l'utilisation de la préparation peut entraîner des selles molles et parfois liquides.

### 3.5. Conclusions du CES

*En conclusion, l'introduction de PDX/GOS (mélange équipondéral) dans les préparations pour nourrissons à la dose de 4 g/L n'induit pas d'effet délétère chez le nourrisson. Cependant, son impact sur la texture et la fréquence des selles, présenté comme un effet positif par le pétitionnaire implique un suivi des effets indésirables éventuels par les établissements hospitaliers et les pharmacies, puisque ces préparations devraient à priori être vendues via ce réseau, ainsi que par les parents, afin de s'assurer que des sous-populations de nourrissons ne soient pas plus sensibles à la présence de ce mélange de prébiotiques (c'est à dire enfants prématurés, enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin, etc.). Le CES souhaite également qu'il soit noté sur l'étiquetage du produit que l'utilisation de cette préparation peut entraîner des selles molles et parfois liquides.*

## 4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail sur la base des conclusions du CES « Nutrition humaine » émet un avis favorable sur ce produit. Cependant, du fait que certaines sous-populations puissent être plus sensibles aux effets de ce mélange de prébiotiques, un suivi médical permettant la remontée d'éventuels effets indésirables au niveau du système de nutrivigilance est nécessaire.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

## MOTS-CLES

**Mots clés :** lait infantile, allaitement, texture des selles

## BIBLIOGRAPHIE

Nakamura N, Gaskins HR, Collier CT, Nava GM, Rai D, Petschow B, Russell WM, Harris C, Mackie RI, Wampler JL, Walker DC (2009) Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Appl Environ Microbiol* 75(4), 1121-8.

Ribeiro TC, Costa-Ribeiro H, Jr., Almeida PS, Pontes MV, Leite ME, Filadelfo LR, Khoury JC, Bean JA, Mitmesser SH, Vanderhoof JA, Scalabrin DM (2011) Stool Pattern Changes in Toddlers

Consuming a Follow-on Formula Supplemented with a Prebiotic Blend of Polydextrose (PDX) and Galactooligosaccharides (GOS). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*

Scalabrin DM, Mitmesser SH, Welling GW, Harris CL, Marunycz JD, Walker DC, Bos NA, Tolkkio S, Salminen S, Vanderhoof JA (2011) A New Prebiotic Blend of Polydextrose (PDX) and Galactooligosaccharides (GOS) has a Bifidogenic Effect in Young Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*

Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B, Mitmesser SH, Stolz SI, Harris CL, Berseth CL (2007) Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44, 359-64.