

Maisons-Alfort, le 4 mars 2003

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de l'emploi dans un complément alimentaire de bactéries propioniques sur un support « fructo-oligosaccharide » à une concentration bactérienne de 5 milliards par gélule

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 24 octobre 2001 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation relative à l'emploi dans un complément alimentaire de bactéries propioniques sur un support « fructo-oligosaccharide » à une concentration bactérienne de 5 milliards par gélule.

Après consultation des Comités d'experts spécialisés « Nutrition humaine » réuni le 19 février 2002 et « Microbiologie » réuni le 21 février 2002, l'Afssa a rendu un avis le 28 juin 2002 précisant que :

- le produit présente un effet faiblement bifidogène mais que cependant la seule étude clinique avec les souches utilisées et démontrant cet effet n'a pas été réalisée dans les conditions habituelles de consommation des gélules, cet effet devrait donc être démontré *in vivo* par des études complémentaires dans les conditions normales d'utilisation du produit ;
- les allégations « favorise l'équilibre de l'écosystème intestinal » ainsi que « en régularisant le fonctionnement de votre flore intestinale, vous aiderez votre corps à renforcer ses défenses naturelles » ne sont pas démontrées. Elle souligne en outre que les conséquences favorables pour la santé d'un accroissement de la population en bifidobactéries intestinales ne sont pas scientifiquement validées ;
- la mention de « flore prébiotique » est dépourvue de sens ;
- la recherche dans les gélules des traces du milieu de culture utilisé devrait être effectuée ;
- des précisions sur les conditions d'emploi devraient être apportées (prescription en fonction de l'âge, durée d'utilisation conseillée).

Par ailleurs, bien que l'effet adverse des propionibactéries et des bifidobactéries soit rare, l'Afssa estimait que le dossier, tel que présenté, ne contenait pas les données suffisantes permettant de mener une évaluation rigoureuse de l'innocuité des micro-organismes contenus dans les gélules.

Par courrier en date du 14 octobre 2002, le pétitionnaire a fait parvenir un dossier complémentaire. Après consultation des Comités d'experts spécialisés « Nutrition humaine » réuni le 17 décembre 2002 et « Microbiologie » réuni le 10 décembre 2002, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande porte sur l'évaluation de l'emploi dans un complément alimentaire de ferments propioniques : souches de *Propionibacterium freudenreichii* sp. *shermanii* (d'origine fromagère) et de fructo-oligosaccharides (FOS) d'origine végétale se présentant sous la forme de gélules renfermant 5 milliards de germes revivifiables ; que le niveau de consommation recommandé par le pétitionnaire est d'une à deux gélules par jour, ce qui correspond à une ingestion journalière de l'ordre de  $1.10^{10}$  bactéries vivantes ; que le pétitionnaire revendique l'allégation « stimule la flore intestinale bifide » ; que le produit est présenté par le pétitionnaire comme destiné aux personnes souffrant d'un

déséquilibre de l'écosystème bactérien (lourdeurs intestinales, ballonnements, paresse intestinale légère, odeurs désagréables, flatulences...);

**Considérant en premier lieu les aspects nutritionnels :**

Considérant que le pétitionnaire indique dans le nouveau dossier que le FOS a été rajouté uniquement pour stabiliser les souches et non pour stimuler la multiplication des bifides ;

Considérant qu'une étude clinique réalisée chez l'homme utilise une dose de bactéries 10 fois supérieure à celle contenue dans le produit ; que le pétitionnaire justifie cette augmentation par un projet d'enrobage qui augmenterait la stabilité du produit dans le tractus digestif ; que cette étude montre l'intérêt du nouveau conditionnement en gélules gastro-protégées sur la survie et l'obtention d'effets métaboliques des bactéries propioniques mais n'aborde pas l'effet bifidogène ; que l'Afssa avait pourtant souligné que l'effet bifidogène ne pouvait être reconnu comme démontré sur la base d'une seule étude portant sur un nombre limité de volontaires sains, pendant une période courte, avec une concentration notablement supérieure de bactéries propioniques ; que l'évaluation de l'activité bifidogène a été réalisée par dénombrement des bifidobactéries dans les selles et qu'il est donc nécessaire de mentionner la différence entre la flore intestinale (non étudiée) et la flore fécale (étudiée), qui n'est que son reflet, afin de ne pas conclure sur l'activité bifidogène à partir de tests sur fèces ;

Considérant qu'en ce qui concerne les allégations, le pétitionnaire propose une nouvelle formulation « flore prébiotique et probiotique intestinale à base de ferments propioniques bifidogènes – stimule la flore intestinale » ; que le terme « flore prébiotique » n'a pas de sens puisque le prébiotique est un produit chimique ; que la dénomination « flore probiotique intestinale » est abusive pour seulement deux souches de *Propionibacterium* ; que l'allégation « stimule la flore intestinale bifide » est abusive par rapport à l'effet observé avec un produit dont les conditions d'emploi ne correspondent pas à celles du produit mis sur le marché ;

Considérant que le pétitionnaire propose de remplacer l'allégation initialement proposée « en régularisant le fonctionnement de votre flore intestinale, vous aiderez votre corps à renforcer ses défenses naturelles » par une nouvelle formulation « en stimulant votre flore intestinale bifide, vous contribuerez à renforcer les défenses naturelles de votre corps » ; que quelle que soit la formulation, la même question générale de fond sur l'effet non réellement prouvé des probiotiques et prébiotiques pour renforcer les défenses immunitaires reste posée ; que de plus, la référence aux publications citées mentionnant un effet sur les IgA fécales, les lymphocytes CD4+ et CD25+, l'activité phagocytaire lors de l'emploi de probiotiques différents ne signifie pas que les mêmes effets seront observés avec le produit ; que par ailleurs, la recommandation de consommation du produit à partir de l'âge de 2,5 à 3 ans, c'est-à-dire comme précisé par le pétitionnaire « à partir du moment où le système immunitaire intestinal a acquis sa maturité », est superficielle quant à l'intérêt d'une prescription à cet âge ;

**Considérant en second lieu les « recommandations pour la présentation des données permettant l'évaluation de l'innocuité des micro-organismes utilisés dans le secteur agro-alimentaire. »<sup>1</sup> :**

**Considérant l'historique des souches d'intérêt**

Considérant que l'historique des souches de l'espèce *P. freudenreichii*, les indications d'utilisations précises en industrie fromagère, l'origine et la méthode d'isolement des souches sont suffisamment documentées ;

**Considérant l'identification taxonomique des souches d'intérêt**

Considérant que l'identification taxonomique précise de la souche n'était pas décrite précédemment ; que cependant le pétitionnaire rapporte une homologie ADN-ADN de 69 % des souches considérées avec des souches de l'espèce *P. freudenreichii*, résultat acceptable pour une souche fromagère et selon l'incertitude technique liée à la méthode de détermination ;

**Considérant les conditions d'obtention et de production des souches d'intérêt**

Considérant que les conditions de conservation et de contrôle de l'intégrité du stock, que les méthodes de précultures, de production et de gestion des déchets liés à la production sont maintenant suffisamment documentées ; que les méthodes permettant de démontrer que la préparation obtenue est exempte d'agents pathogènes pour l'homme ou les animaux sont estimées suffisantes ;

**Considérant les méthodes de contrôle de la pureté de la préparation bactérienne**

Considérant que le dossier comporte désormais les données nécessaires concernant les méthodes utilisées pour détecter et reconnaître les souches d'intérêt, la pureté du stock de conservation, la pureté des lots de produits, ainsi que des informations sur la variabilité des méthodes éventuellement observée ; que cependant, aucune indication ne concerne la viabilité de la souche dans le produit final jusqu'à la date limite de consommation ;

**Considérant les propriétés biologiques des propionibactéries utilisées**

Considérant que le dossier ne comporte aucune donnée sur :

- la stabilité biologique et physique et le devenir dans l'environnement de l'utilisation proposée : diffusion, mobilité, multiplication et persistance,
- la stabilité génétique dans les conditions de l'utilisation proposée,
- les effets pathogènes et l'infectiosité opportuniste pour l'homme et les animaux, y compris les effets immunotoxiques ou immunopathologiques (par exemple allergénicité),
- le caractère de résistance aux antibiotiques et/ou aux biocides, de virulence et/ou de pouvoir toxigène, en indiquant si ces caractères sont transférables ou mobilisables,
- les effets des produits du métabolisme (autre que les toxines) ;

Considérant que ces bactéries sont naturellement présentes dans divers produits laitiers et ne présentent pas d'effet négatif dans ce contexte ; que cependant l'emploi d'une souche alimentaire en dehors de son contexte est un nouveau problème et qu'il semble non justifié de considérer que la matrice, l'inoculum et le mode de consommation sont sans effet sur les propriétés biologiques de la souche,

<sup>1</sup> Transmission de ces recommandations aux administrations concernées le 22 novembre 2002

L'Afssa estime donc que bien que l'innocuité des microorganismes utilisés dans ce complément alimentaire soit prouvée :

- l'effet bifidogène est insuffisamment démontré dans les conditions d'utilisation du produit, et en particulier aucune étude ne concerne l'enfant, alors que cette indication est mentionnée ;
- l'intérêt clinique n'est pas démontré ;
- les allégations proposées ne reposent pas sur des preuves scientifiques incontestables ;
- les conditions d'emploi sont insuffisamment argumentées.

**Martin HIRSCH**