

Maisons-Alfort, le 14 octobre 2005

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation du risque relatif à l'adjonction, sous forme de compléments
alimentaires, de micro-organismes, présentés comme non pathogènes à des
aliments lactés, et à l'adjonction, sous forme de compléments alimentaire, de
l'association de deux souches (95 % *Lactobacillus rhamnosus* R11 et 5 %
Lactobacillus acidophilus R52), à des aliments lactés destinés aux nourrissons
(de la naissance à 1 an) ou aux enfants en bas âge (de 1 an à 3 ans), déjà enrichis
en probiotiques ou en prébiotiques**

Par courrier reçu le 29 avril 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 26 avril 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'appui scientifique et technique sur l'évaluation du risque relatif à l'adjonction sous forme de compléments alimentaires de micro-organismes, présentés comme non pathogènes, à des aliments lactés destinés aux nourrissons (de la naissance à un an) ou aux enfants en bas âge (de 1 à 3 ans), déjà enrichis en probiotiques et en prébiotiques, et à l'adjonction, sous forme de compléments alimentaire, de l'association de deux souches (95 % *Lactobacillus rhamnosus* R11 et 5 % *Lactobacillus acidophilus* R52) à des aliments lactés destinés aux nourrissons (de la naissance à 1 an) ou aux enfants en bas âge (de 1 an à 3 ans), déjà enrichis en probiotiques ou en prébiotiques.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Microbiologie » le 31 mai 2005, et du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 23 juin 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que le rapport Afssa intitulé « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale »¹ s'est intéressé aux effets liés à la consommation de prébiotiques et/ou de probiotiques chez l'enfant ; que ce rapport aborde la sécurité d'emploi des ingrédients alimentaires destinés à modifier la flore des nourrissons et du jeune enfant ; qu'en outre, des recommandations de l'Afssa² ont été établies en novembre 2002 pour permettre l'évaluation de l'innocuité des micro-organismes utilisés dans le secteur agro-alimentaire ; que ces deux rapports servent de base scientifique pour vérifier l'innocuité des nouveaux produits alimentaires sources de probiotiques ;

Considérant qu'actuellement les aliments courants tels que les yaourts et les produits laitiers fermentés sont de plus en plus consommés par les nourrissons et enfants en bas âge ; qu'ainsi, des enfants de moins de 3 ans peuvent recevoir des probiotiques (ou des prébiotiques) à la fois par l'intermédiaire du lait (préparations contenant des probiotiques), par les yaourts ou les laits fermentés ; qu'il peut exister un risque d'apport excessif de probiotiques pour les enfants fort consommateurs de ces produits ; que les compléments alimentaires contenant des probiotiques peuvent contribuer de manière non négligeable à augmenter l'apport en probiotiques ;

Considérant que les quatre risques théoriques liés à la consommation de probiotiques sont les infections, l'effet métabolique excessif, l'immunomodulation excessive et les transferts de gène ; que seul le risque d'infection a été, à ce jour, cliniquement observé ; qu'en effet, entre 2004 et 2005, cinq cas d'infection ont été rapportés chez des nourrissons et enfants traités par *Lactobacillus rhamnosus* GG et tous porteurs d'un cathéter central : un cas chez un enfant de 11 mois avec grêle court, deux cas chez 2 nourrissons de 4 mois et 6 mois, et deux cas chez un nourrisson de 6 mois environ et un enfant de 6 ans ; que ces cas n'ont été recensés que sur des

¹ Rapport AFSSA « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale » publié en novembre 2003.

² Note de l'Afssa datée du 22 novembre 2002 « Recommandations pour la présentation des données permettant l'évaluation de l'innocuité des micro-organismes utilisés dans le secteur agro-alimentaire ».

patients porteurs d'un cathéter veineux central ; que le risque infectieux lié à la consommation de probiotiques n'a pas été observé chez l'enfant sain ; que le risque infectieux lié à la prise de probiotiques pourrait être sous-estimé en raison de l'absence de recherche systématique de ces micro-organismes en cas d'infection ; que le rapport¹⁵ de l'Afssa indique que « Le risque d'infection lié à l'utilisation de probiotiques et/ou de prébiotiques chez les nouveau-nés prématurés étant inconnu, des études spécifiques doivent être réalisées chez ces enfants » et que « les préparations contenant des probiotiques ou des prébiotiques sont à éviter chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis (traitement par immunosuppresseurs, corticothérapie, etc.) » ;

Considérant qu' « Aucune manifestation allergique liée à la prise de probiotiques n'a été décrite chez des nourrissons et des enfants en bas âge »¹⁵ ; qu'en revanche, la prise orale de *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus acidophilus* se traduit par des effets sur l'immunité qui sont connus mais qui ont été très peu étudiés chez le jeune enfant, en particulier en fonction de l'âge, de la durée d'utilisation, des doses préconisées ; que l'on ignore si l'adjonction de ces deux microorganismes à des aliments lactés contenant des probiotiques ou des probiotiques qui peuvent avoir les mêmes types d'action va se traduire par une potentialisation ou une inhibition de ces effets ; que ceci peut avoir, en particulier au moment de l'établissement de la microflore intestinale pendant la première enfance, de profondes implications sur l'homéostasie du système immunitaire ;

Considérant que « Les souches utilisées comme probiotiques ne doivent pas contenir de facteurs de pathogénicité connus. En particulier, les souches contenant des résistances aux antibiotiques portées par des éléments génétiques mobiles et préjudiciables à l'homme doivent être exclues. »¹⁵ ; que le probiotique *Bifidobacterium lactis* de type Bb12, les probiotiques *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium breve* tués, et les prébiotiques Fructo-oligosaccharides et Galacto-oligosaccharides contenus dans certaines préparations pour nourrissons, préparations de suite et préparations pour enfants en bas âge actuellement commercialisées en France ont des effets sur la fermentation intestinale, la maturation postnatale et la modulation de l'immunité innée ou acquise, la production de peptides, les interactions bactéries-gènes, les processus métaboliques ; que les études cliniques réalisées, l'expérience pratique de suivi de milliers d'enfants n'ont cependant pas conduit à envisager que ces préparations pouvaient être à risque pour la santé des jeunes enfants ; qu'en revanche, aucune étude ne permet aujourd'hui de dire que la situation créée par l'adjonction de ces compléments alimentaires à ces produits lactés enrichis, a des effets identiques dans leur expression et leur durée à ceux mis en évidence lors de l'apport isolé d'un probiotique ou d'un prébiotique ; qu'en outre, on ne connaît pas les effets provoqués par la prise associée de 2 probiotiques ou celle d'un symbiotique, associée à un aliment lacté enrichi en prébiotique et/ou probiotique, d'une part sur, l'installation après la naissance de la flore fécale dominante, d'autre part sur la colonisation éventuelle de l'écosystème digestif par la/les souche(s) consommées ;

Considérant que deux publications pédiatriques récentes³ concluent sur les risques liés à la consommation de probiotiques et de prébiotiques par les enfants que « les « manipulations » de la flore intestinale avec des probiotiques et des prébiotiques sont à l'origine d'interactions hôte-flore et d'actions immunologiques encore mal connues chez l'adulte et particulièrement chez l'enfant. Les mécanismes d'actions sont mal élucidés. La nature des réactions immunologiques et leurs conséquences à moyen et long terme après combinaisons de plusieurs probiotiques n'est pas connue et peut se traduire par des effets aussi bien synergiques qu'antagonistes »,

L'Afssa rappelle l'importance des recommandations effectuées dans ses précédents rapports :

→ L'évaluation de l'innocuité de ces produits ne peut être faite de manière générale, mais doit au contraire se réaliser grâce à une évaluation au cas par cas. Pour réaliser cette évaluation, les

³ Haller D, Jobin C. Interaction between resident luminal bacteria and the host : Can a healthy relationship turn sour ? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 123-36.
Shanahan F. Probiotics and the immune response: How much can we expect? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 (suppl 3): S748-S749.

dossiers soumis à l'appui de ce type de demande devront être constitués et évalués d'après les recommandations de l'Afssa^{15,16}.

→ Des études cliniques doivent être mises en place afin d'évaluer le rapport bénéfices/risques du produit contenant les probiotiques dans les conditions préconisées ou susceptibles d'être utilisées. Le pétitionnaire doit s'assurer que les caractéristiques suivantes sont vérifiées :

- Prise en considération de toutes les périodes d'âge,
- Réalisation sur de longues périodes (au moins égales à plusieurs semaines),
- Étude prioritaire de l'évolution des activités (ou marqueurs) immunologiques
- Réalisation d'un suivi à moyen et long terme de ces enfants.
- Détermination de la dose maximale n'entraînant aucun effet secondaire

→ En l'état actuel des connaissances et compte tenu des nombreuses questions posées, l'Afssa exprime les plus grandes réserves sur l'utilisation de compléments alimentaires de probiotiques chez les nourrissons et les enfants en bas âge dont l'alimentation est déjà enrichie en probiotiques ou en prébiotiques.

Pascale BRIAND