



Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation

Bruno Pot, Corinne Grangette

► To cite this version:

Bruno Pot, Corinne Grangette. Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. Pratiques en Nutrition : santé et alimentation, 2015, 11, pp.10 - 16. 10.1016/j.pranut.2015.06.003 . hal-03487610

HAL Id: hal-03487610

<https://hal.science/hal-03487610>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dochead dossier

Sous-dochead Pré- et probiotiques : l'avenir ?

Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation

Bruno Pot*

Directeur de recherche

Corinne Grangette

Directeur de recherche

Institut Pasteur de Lille, laboratoire Bactéries lactiques et Immunité des muqueuses, Centre infection et immunité de Lille, Université de Lille, CNRS UMR 8204, BP 245, 59019 Lille, France

**Auteur correspondant. Adresse e-mail : bruno.pot@ibl.cnrs.fr (B. Pot).*

Les bénéfices potentiels des probiotiques sur la santé humaine font l'objet de plus en plus de publications. Des études montrent un effet potentiellement très positif de leur utilisation sur les coûts en santé publique, notamment en ce qui concerne la prévention de la diarrhée et des infections pulmonaires. Néanmoins, toutes les allégations santé ont, à ce jour, été refusées aux aliments contenant des pro- et prébiotiques. La reprise du dialogue entre les différents partenaires concernés semble nécessaire.

© 2015

Mots clés - allégation santé ; complément alimentaire ; probiotique ; réglementation ; sécurité

Summary à venir

Keywords

Les probiotiques sont disponibles sur le marché sous forme de produits ou suppléments alimentaires, ou encore de produits pharmaceutiques. L'intérêt de certaines souches probiotiques est soutenu par de nombreuses publications scientifiques, souvent d'excellente qualité, mettant en avant leurs effets bénéfiques pour l'hôte, notamment sur les fonctions immunologiques, digestives, métaboliques, respiratoires et même psychologiques. Les probiotiques peuvent, en effet, contribuer à limiter le développement de certaines maladies telles que les allergies, le syndrome du côlon irritable, les diarrhées, certaines infections et maladies auto-immunes, l'obésité ou le diabète type 2 [1]. Leur utilisation pourrait donc permettre de réduire considérablement les coûts liés à la santé [2,3].

TEG1 L'Autorité européenne de sécurité des aliments (Afsa) n'a pourtant, en 2012, approuvé aucune allégation santé liée aux aliments ou compléments alimentaires contenant des probiotiques ; elle a uniquement reconnu le bénéfice de la consommation de certains yaourts pour les patients souffrant d'intolérance au lactose [4]. Par conséquent, il est interdit de mentionner auprès du consommateur des

allégations santé concernant les probiotiques. Le mot même de “probiotique” ne peut être utilisé, sa définition comportant la notion d’“effets bénéfiques pour la santé”.

TEG1 Par ailleurs, les produits probiotiques pharmaceutiques sont peu répandus et l’Agence européenne des médicaments (EMA) ne dispose pas d’un protocole adapté pour évaluer des dossiers les concernant. Ainsi, même si les preuves concernant le potentiel thérapeutique des probiotiques existent, le cadre réglementaire actuel est trop flou pour que les industriels puissent déposer des demandes d’autorisation de mise sur le marché (AMM) [5] ou proposer des dossiers “allégation santé” au niveau de l’Afsa¹.

T1 Les évolutions récentes en Europe

Divers experts du domaine des pro- et prébiotiques se sont réunis en octobre 2001 [6] et mai 2002 [7], sous l’égide de l’Organisation des Nations unies pour l’alimentation et l’agriculture (FAO) et de l’Organisation mondiale de la santé (OMS), autour du thème des propriétés sanitaires et nutritionnelles du lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes et en vue de rédiger un rapport définissant les lignes directrices pour l’évaluation des probiotiques dans les aliments.

TEG1 Ces consultations se sont concentrées sur l’évaluation des preuves scientifiques disponibles concernant les propriétés, le fonctionnement, les effets bénéfiques, la sécurité sanitaire et les caractéristiques nutritionnelles des aliments probiotiques [6]. Les experts se sont également exprimés sur une définition qui, aujourd’hui, est globalement acceptée : « Les probiotiques sont des organismes vivants qui, administrés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique pour la santé de l’hôte. » En octobre 2013, cette définition a été approuvée par un groupe de travail de l’*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP -Association scientifique internationale pour les pro- et prébiotiques) [8].

TEG1 Le panel d’experts a noté que des preuves scientifiques s’accumulent concernant plusieurs souches probiotiques, appartenant à des espèces différentes, voire des genres différents. Ils ont ainsi suggéré que certaines conclusions puissent être généralisées à la “catégorie” des probiotiques, au-delà des effets spécifiques qui sont le plus souvent limités à une souche probiotique particulière. Ils ont, à cet égard, précisé que certains mécanismes sont partagés par un grand nombre de probiotiques, que d’autres effets peuvent être fréquemment observés pour la plupart des souches d’une espèce particulière, et que d’autres caractéristiques sont plus rares et concernent seulement quelques souches d’une espèce donnée (*figure 1*).

TEG1 Selon ce rapport consensuel, il serait parfaitement possible de mentionner des allégations concernant les effets bénéfiques des probiotiques en fonction des différentes catégories dès lors que les données scientifiques sur le mécanisme et l’efficacité sont disponibles. Les spécifications proposées (*figure 1*) devraient permettre aux consommateurs, chercheurs, professionnels de la santé, industriels et responsables de la réglementation de mieux comprendre l’utilisation du terme “probiotique”, par exemple sur une liste d’ingrédients.

Les experts se sont aussi exprimés sur le fait que certains produits microbiens pourraient ou non être inclus dans les “probiotiques”.

TEG1 Les “cultures vivantes”, traditionnellement associées aux aliments fermentés, se situeraient en dehors du cadre “probiotique” tant que leurs bénéfices pour la santé ne sont pas prouvés. Les aliments fermentés traditionnels renferment des composants importants pour une alimentation saine et les micro-organismes qu’ils contiennent peuvent conférer des bénéfices santé, mais un niveau de preuve convaincant est nécessaire pour qu’ils puissent être considérés comme des “probiotiques”. À noter que les bactéries utilisées pour le démarrage des processus de fermentation des yaourts, *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, sont considérées comme des probiotiques, la preuve de leur capacité à améliorer la digestion du lactose ayant été faite [9].

TEG1 Les greffes de microbiote fécal non défini ne sont pas considérées comme des probiotiques.

TEG1 Les nouveaux mélanges contenant des bactéries commensales ou des consortia définis de souches obtenues à partir d’échantillons humains, soutenus par des preuves suffisantes de sécurité et d’efficacité, peuvent, en revanche, être considérés comme des probiotiques.

T1 L’importance de la sécurité

En Europe, il existe une liste *Qualified presumption of safety* (QPS), présomption d’innocuité reconnue) [10,11] qui inventorie les espèces de micro-organismes (bactéries, levures, moisissures) pouvant être utilisées dans la production d’aliments, donc considérées comme “sans danger”.

TEG1 Le but de l’approche QPS est d’harmoniser l’évaluation des risques et de se concentrer sur les agents biologiques pouvant présenter des risques plus importants, en considérant les critères suivants :

- la définition du groupe taxonomique (établissement de l’identité du groupe, au niveau espèce ou sous-espèce) ;
- le corpus de connaissances disponibles ;
- les éventuels problèmes de sécurité connus (pathogénicité de l’espèce) ;
- l’utilisation de l’agent biologique prévue.

TEG1 L’évaluation se déroule selon la procédure suivante :

- évaluation de la possibilité de l’agent biologique notifié à l’Afsa à être inclus ou pas dans la liste QPS (ces évaluations sont compilées et publiées sous forme de déclaration par le groupe scientifique environ tous les six mois) ;
- inclusion des agents biologiques recommandés pour le statut QPS dans la liste du même nom (la dernière mise à jour date de 2013) et publication sur le site internet de l’Afsa [12] ;
- examen de toute nouvelle information scientifique disponible afin de déterminer si des agents biologiques déjà inclus dans la liste sont toujours adaptés à un statut QPS (une mise à jour devrait être publiée au plus tard en décembre 2016).

En conclusion, si un groupe taxonomique spécifique ne soulève pas de problème de sécurité, l’approche QPS peut s’appliquer et ce groupe être ajouté à la liste QPS. Dans certains cas, des conditions supplémentaires (“qualifications”) doivent être remplies et faire l’objet d’une évaluation distincte supplémentaire.

TEG1 Concernant des souches appartenant à une espèce approuvée mais n’ayant pas bénéficié d’une mise sur le marché suffisamment longue, il est nécessaire d’évaluer des propriétés spécifiques comme l’acquisition de résistances aux antibiotiques, la présence de gènes de virulence ou d’enzymes capables

d'induire la production de métabolites potentiellement néfastes (amines biogènes, métabolisme des sels biliaires, enzymes hémolytiques...).

TEG1 Une évaluation supplémentaire est aussi nécessaire pour toutes les espèces dont des souches ont été liées à des troubles pathologiques, par exemple à des infections. Plusieurs espèces de probiotiques sont concernées, notamment *L. rhamnosus*, *Enterococcus faecium* et *E. faecalis*. Des souches d'*E. faecalis* sont souvent impliquées dans des infections et de plus en plus de problèmes sont observés avec des souches virulentes de *E. faecium*. L'usage en tant que suppléments alimentaires de certaines souches d'*E. faecium* est pourtant autorisé. L'évaluation des risques devrait être réalisée au cas par cas, notamment en raison de l'existence de souches multirésistantes qui sont parmi les causes principales d'infections nosocomiales [13].

Le manque d'informations sur les déterminants de virulence chez les entérocoques a empêché jusqu'à présent de les inclure dans la liste QPS. Actuellement, il n'existe pas de règles spécifiques au sein de l'Afsa concernant les tests d'évaluation à effectuer, mais plusieurs documents émettent des suggestions basées sur des exemples spécifiques.

TEG1 Les experts rassemblés par le FAO et l'OMS [7] ont proposé les tests suivants :

- estimation des profils de résistance aux antibiotiques ;
- évaluation de certaines activités métaboliques (par exemple la production de D-lactate, la déconjugaison de sels biliaires, la production des amines biogènes) ;
- détermination des effets secondaires chez l'homme ;
- surveillance épidémiologique des événements indésirables chez les consommateurs (surveillance post-marché) ;
- test de la production de toxines si la souche évaluée appartient à une espèce potentiellement productrice d'une toxine pour les mammifères ; à cette fin, un schéma a été recommandé par le comité scientifique de l'Union européenne (UE) pour la nutrition des animaux [14] ;
- détermination de l'activité hémolytique si la souche évaluée appartient à une espèce potentiellement hémolytique [15-17].

TEG1 La sécurité des agents biologiques qui ne sont pas considérés comme adaptés à une approche QPS, notamment les organismes ou souches qui n'ont jamais été utilisés dans l'alimentation avant 1997, est en revanche soumise à une évaluation complète par l'Afsa. Ainsi, les nouvelles souches ayant un potentiel probiotique, comme celles de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* ou *Roseburia*, ne sont actuellement pas éligibles pour une évaluation QPS et entrent donc dans une approche "nouveaux aliments" [18,19].

Les nouveaux aliments sont ceux qui n'ont pas été utilisés en consommation humaine à une échelle significative au sein de l'UE avant 1997, date de l'entrée en vigueur du premier règlement les concernant [20]. Il s'agit souvent d'aliments récemment développés, incluant des ingrédients innovants ou utilisant de nouvelles technologies et/ou procédés de production, ou des aliments traditionnellement consommés à l'extérieur de l'UE. Ils doivent être dépourvus de danger et correctement étiquetés pour ne pas tromper les consommateurs [21]. Ils ne peuvent être mis sur le marché qu'après autorisation par l'UE, depuis l'adoption, en 1997, du règlement européen relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires [20]. À l'heure actuelle, ce sont les organismes des États membres (EM) chargés

de l'évaluation des denrées alimentaires qui étudient en premier toute demande d'autorisation préalable à la mise sur le marché. La Commission diffuse ensuite le rapport d'évaluation initiale à l'ensemble des EM, pour commentaires et objections. Si aucune objection de sécurité motivée n'est soumise, le nouvel aliment peut être mis sur le marché. Si des objections de sécurité motivées sont présentées, une décision de la Commission portant sur l'AMM est requise, ce qui suppose, dans la plupart des cas, une évaluation supplémentaire menée par l'Afsa. En vertu des règles en vigueur, l'autorisation est accordée au demandeur (autorisation individuelle) [22]. Il est très probable que, dans un futur proche, des dossiers "probiotiques" soient soumis pour évaluation dans le cadre "nouveaux aliments".

T1 Les différentes catégories

La réglementation décrite ci-dessus porte exclusivement sur les aliments et les compléments alimentaires. Il est clair que les pro- et prébiotiques souffrent de ces règles bien plus que la plupart des autres catégories d'ingrédients, comme la catégorie des vitamines. De plus, l'inclusion des probiotiques en tant qu'aliment ou complément alimentaire limite, par définition, leur application dans un cadre plutôt préventif, chez des consommateurs en bonne santé, et ne permet pas d'exploiter leur potentiel thérapeutique. Il est donc très probable que les producteurs soient amenés à chercher d'autres voies légales pour communiquer sur les bénéfices santé de leurs produits auprès du consommateur.

TEG1 Mettre sur le marché des produits disposant d'une reconnaissance en tant que médicament est une possibilité. L'Institut de recherche pharmabiotique (IRP) s'est donné pour objectif d'explorer une approche pharmaceutique dans le but de faire valider les nombreuses études cliniques et mécanistiques disponibles pour un panel de souches bien étudiées [5,23]. Il s'agit d'un cluster d'excellence² au sein duquel les industriels travaillent ensemble pour mieux comprendre les réglementations du monde pharmaceutique et les standards de développement des médicaments afin de travailler à l'obtention d'une AMM des probiotiques en tant que tel.

L'EMA ne dispose actuellement pas de protocole établi pour évaluer des (micro)organismes vivants, ce qui empêche les industriels de déposer des demandes d'AMM. L'IRP a donc pour objectif, à moyen terme, de faire émerger les dossiers probiotiques et de permettre à davantage de sociétés de s'orienter vers le développement de probiotiques médicaments [23]. L'institut a développé des interactions constructives avec l'EMA pour faire évoluer la réglementation et les protocoles permettant l'évaluation des dossiers probiotiques. Dans le cas de produits développés dans un but de traitement médical, l'industriel pourra déposer un dossier de demande d'AMM de médicament, sous réserve d'avoir montré leur efficacité et leur sécurité [24], car la plupart des pharmabiotiques (ou probiotiques médicinaux) répondent à la définition européenne du médicament.

TEG1 Les probiotiques utilisés comme additifs pour la nutrition animale représentent une dernière catégorie. Contrairement aux ferments lactiques et aux probiotiques en particulier, dont la position dans le cadre législatif de l'UE en nutrition humaine est délicate, ces produits sont étroitement réglementés, plus particulièrement par la directive du Conseil 70/524/CEE [25], alors que le règlement 1831/2003 de l'UE [26], qui a remplacé la directive 87/153/CEE en 2003, définit les lignes directrices pour l'évaluation des additifs alimentaires.

Le comité scientifique concerné – Scientific Committee on Animal Nutrition (Scan) [14] – a agi comme un organe d’experts, à la fois dans l’évaluation des additifs alimentaires et dans la formulation des lignes directrices. Les lignes directrices, révisées en 2001, sont destinées à établir une distinction claire entre les additifs alimentaires chimiques, les enzymes et les micro-organismes, et à rationaliser en conséquence les procédures d’analyse [18].

T1 Perspectives et conclusion

TEG1 Les probiotiques bénéficient d’une définition stable depuis 2001. En 2014, cette définition a été revisitée par l’ISAPP) [8] et des spécifications ont été amenées, notamment sur la classification des “bactéries vivantes” ou de la “greffe de microbiote”. Il est probable que, dans le futur, des spécifications supplémentaires soient nécessaires, étant donné les développements extrêmement rapides dans le domaine de la recherche concernant les différents microbiomes humains (intestinal, cutané, pulmonaire, vaginal, buccal, etc.), menant à des nouvelles applications probiotiques potentielles.

TEG1 Concernant la sécurité, les infections impliquant des lactobacilles ou bifidobactéries, genres le plus souvent utilisés comme probiotiques, sont extrêmement rares chez l’homme [24]. Ce manque de pathogénicité s’applique pour tous les groupes d’âge et pour les personnes immunodéprimées, et permet l’établissement de listes d’espèces présentant une présomption de sécurité (QPS). Les changements taxonomiques fréquents (suite à la description des nouvelles espèces, au changement de noms, au transfert de souches entre différentes espèces...) nécessitent la mise à jour régulière de cette liste. Pour cette raison, une classification taxonomique n’est peut-être pas la base la plus stable pour évaluer la sécurité des micro-organismes à utiliser dans l’alimentation. Toutefois, dans la pratique, l’utilisation de cette approche QPS n’a pas généré de problèmes majeurs depuis 2007.

Pour évaluer la résistance intrinsèque à des antibiotiques, susceptible d’empêcher le traitement d’une infection rare induite par un probiotique, ou la présence d’enzymes non désirés, il est de plus en plus souvent fait appel au séquençage génomique complet de la bactérie. Celui-ci rend possible la détection des gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques ou la production de facteurs de virulence, ou encore des métabolites dangereux, ce qui permet de connaître en détail les risques potentiels réels selon des conditions d’application des souches concernées.

TEG1 Les probiotiques souffrent d’une réglementation visiblement trop stricte dans le domaine des allégations santé chez l’homme. Même si personne ne nie l’importance d’une bonne réglementation, l’implémentation actuelle est sans doute trop sévère et manque de clarté concernant les critères devant être utilisés par les producteurs ou les scientifiques. Les preuves disponibles pour un nombre substantiel de souches probiotiques déjà sur le marché sont généralement plus solides que les données plus anciennes, comme celles concernant les vitamines, basées sur des méthodologies souvent moins pointues. Les organismes d’évaluation ont pourtant autorisé qu’il soit fait mention d’allégations santé pour les vitamines. La conséquence est que les producteurs ajoutent des vitamines aux produits probiotiques dans le but de maintenir une allégation santé, qui concerne notamment leur influence sur le système immunitaire.

Étant donné leur intérêt économique potentiel [2,3], les probiotiques méritent un meilleur statut juridique, capable, d’un côté, d’éliminer du marché les produits de qualité insuffisante, mais, d’un autre,

de permettre aux probiotiques dont les effets sont bien étayés de bénéficier d'une allégation santé. Ni le chercheur, ni le législateur, ni les producteurs, ni surtout le consommateur ne bénéficient de la situation actuelle. Il serait important, en Europe, comme en Suisse, au Japon ou au Canada, qu'un cadre juridique clair, mais réaliste en termes d'application alimentaire, soit disponible. L'Afsa doit ouvrir le dialogue avec les scientifiques concernés afin que soient définis des critères d'évaluation clairs sur la caractérisation des souches, les effets physiologiques susceptibles d'être reconnus et la qualité des analyses scientifiques nécessaires (éventuellement définies spécifiquement par catégorie de population ou d'application). Les producteurs ont également le devoir de réaliser les études avec la plus grande rigueur, de fabriquer des produits de qualité ayant une durée de vie adaptée et de réaliser un suivi du marché sérieux afin de détecter et de signaler les problèmes de sécurité éventuels. Dans le cas contraire, le risque est que les probiotiques soient limités à des applications purement médicales et ne puissent rester des outils intéressants, peu coûteux et efficaces dans le maintien ou la restauration du microbiote, souvent perturbé par notre style de vie moderne. w

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Notes

1 D'après les 17^{es} Entretiens de nutrition de l'Institut Pasteur de Lille, les 11 et 12 juin 2015.

2 Un cluster est, sur un territoire donné, une association d'entreprises, de centres de recherche et d'organismes de formation, visant à mettre en œuvre une stratégie commune de développement et à répondre à des appels à projets.

Références

[1] Sanders ME, Guarner F, Guerrant R et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62:787-96.

[2] Lenoir-Wijnkoop I, Nuijten MJC, Craig J et al. Nutrition economic evaluation of a probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Front Pharmacol*. 2014;5:13.

[3] Lenoir-Wijnkoop I, Gerlier L, Bresson JL et al. Public Health and Budget Impact of Probiotics on Common Respiratory Tract Infections: A Modelling Study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122765.

[4] EU. Register of nutrition and health claims made on foods. <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>

[5] IRP: l'expert européen des probiotiques. Entretien avec Magali Cordaillat-Simmons, responsable scientifique de l'Institut de recherche pharmabiotique (IRP). www.auvergne-business.fr/irp-lexpert-europeen-des-probiotiques

[6] Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *Fao Food and Nutrition Paper*. 2001;85:1-56. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>

- [7] Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>
- [8] Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14.
- [9] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. *EFSA J*. 2010;8(10):1763. www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1763.pdf
- [10] European Food Safety Authority. Qualified presumption of safety (QPS). www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qps.htm
- [11] European Food Safety Authority. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA J*. 2007;587:1-16. www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/587.pdf
- [12] European Food Safety Authority. Anticipation of future notifications to EFSA of microbial taxonomic units intentionally introduced into the food chain. *EFSA J*. 2013;11(8):3340. www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3340.pdf
- [13] Vankerckhoven V, Huys G, Vancanneyt M et al. Biosafety assessment of probiotics used for human consumption: recommendations from the EUPROSAFE project. *Trends Food Sci. Tech*. 2008;19(2):102e114.
- [14] Scan. Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the criteria for assessing the safety of micro-organisms, resistant to antibiotics of human clinical and veterinary importance. 2000. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scan/out108_en.pdf
- [15] Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F et al. Microbial characterization of probiotics—Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:1479-1504. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201300065/pdf>
- [16] European Commission. A working paper open for comment on a generic approach to the safety assessment of microorganisms used in feed/food and feed/food production. 2003. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out178_en.pdf
- [17] Renata GK, Leuschner TP, Robinson MH et al. *Trends Food Sci. Tech*. 2010;21:425e435.
- [18] von Wright A. Regulating the Safety of Probiotics – The European Approach. *Curr Pharm Des*. 2005;11:17-23.
- [19] Proposition de Règlement du parlement européen et du conseil relatif aux nouveaux aliments <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013PC0894&from=EN>
- [20] Règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. Journal officiel des Communautés européennes n° L 43/1 du 14/2/1997. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31997R0258&from=FR>

- [21] Règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission du 20 septembre 2001 portant modalités d'application relatives à la mise à la disposition du public de certaines informations et à la protection des informations fournies en application du règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel des Communautés européennes n° L 253/17 du 21/9/2001. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001R1852&from=FR>
- [22] Pharmabiotic Research Institute. Objectives. www.pharmabiotic.org/objectives
- [23] Cordaillat-Simmons M. La lumière au bout du tunnel réglementaire pour les probiotiques auvergnats. <http://www.cantalindustrie.com/la-lumiere-au-bout-du-tunnel-reglementaire-pour-les-probiotiques-auvergnats/>
- [24] Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W et al. Safety of Probiotics That Contain Lactobacilli or Bifidobacteria. Clin Infect Dis. 2003;36(6):775-80.
- [25] Directive 70/524/CEE du Conseil, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux. Journal officiel L 270. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31970L0524>
- [26] Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux. Journal officiel de l'Union européenne n° L 268/29 du 18/10/2003. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=FR>

Pot-fig 1

Figure 1. Trois niveaux de mécanismes potentiels des probiotiques : des mécanismes répandus pour un grand nombre d'espèces probiotiques, des mécanismes fréquemment observés pour diverses espèces probiotiques et des mécanismes totalement souche-spécifiques (d'après [8]).

Pot-illus1

© Garo/Phanie

Légende : L'autorité européenne de sécurité alimentaire n'a approuvé aucune allégation santé liée aux aliments ou compléments alimentaires contenant des probiotiques.

Pot-illus2

© Burger/Phanie

Légende : La supplémentation en probiotiques est le plus souvent faite sous forme de compléments alimentaires, mais il existe des formes pharmaceutiques appelées à se développer.

Encadré flottant

La bonne définition du concept de prébiotique

Le terme "prébiotique" a aujourd'hui 20 ans¹. Le concept de prébiotique affirme la possibilité, par le biais d'une alimentation fonctionnelle intestinale/colique, de soutenir, renforcer ou réparer les fonctions physiologiques du microbiote intestinal en faveur du bien-être et de la santé et/ou de la réduction du risque de maladies de l'hôte².

Ce terme est une belle illustration du concept d'aliment fonctionnel. Il a, très vite et de manière continue, suscité un réel intérêt dans la communauté scientifique, qui lui a consacré, au cours de ces deux décennies, de nombreux programmes de recherche dont les résultats sont, pour les plus récents, souvent publiés dans des journaux d'audience large ^{3,4,5}. Cet intérêt a largement contribué à une meilleure connaissance et à la reconnaissance de l'importance du microbiote intestinal, non seulement pour la physiologie intestinale *stricto sensu* mais aussi pour la physiologie systémique, ainsi que pour un nombre croissant de pathologies majeures ^{6,7}. Ces recherches ont souvent été accompagnées du développement concomitant et/ou de l'application, à l'analyse du microbiote intestinal, de méthodologies de plus en plus performantes qui permettent aujourd'hui de décrire, de façon détaillée, sa composition mais aussi d'en analyser les fonctionnalités, dont leurs mécanismes moléculaires ^{8,9,10,11,12}.

TEG1 Le terme "prébiotique" a été introduit pour la première fois dans une publication en 1995. Il est le résultat de recherches qui, entre la fin des années 1980 et le milieu des années 1990, ont démontré qu'un mélange de molécules de la famille de fructanes linéaires (connus sous le nom d'inuline, d'oligofructose ou de fructo-oligosaccharides) avait la propriété de modifier significativement la composition (telle qu'elle était connue à l'époque) du microbiote de l'intestin et, particulièrement, du côlon¹. À cette époque, l'idée dominante dans le monde médical était qu'une telle modification du microbiote était "impossible". Les définitions publiées depuis ont eu pour objectif de mieux cerner le "prébiotique" identifié comme un ingrédient ou un composé alimentaire non-digestible ^{6,13,14, 15, 16, 17, 18}. La dernière définition, publiée en 2015, est la suivante : « *Un composé non-digestible qui, via sa métabolisation par les micro-organismes de l'intestin, module la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, conférant par là un bénéfice physiologique à l'hôte.* » Elle est complétée par une définition de l'"effet prébiotique" qui est « *la conséquence physiologique bénéfique qui découle de la modulation de la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal comme conséquence de la métabolisation d'un composé non-digestible* » ⁶. Les auteurs de cette publication justifient la distinction : elle permet de réserver le terme "prébiotique" à la caractérisation des composés non-digestibles qui agissent principalement par la modulation du microbiote intestinal, tandis que l'"effet prébiotique" serait attribué à des composés non-digestibles dont les cibles principales ne seraient pas liées à la modulation du microbiote intestinal (par exemple les oligosaccharides du lait maternel, les fibres alimentaires).

TEG1 La première cible identifiée des prébiotiques a donc été la composition du microbiote qui colonise symbiotiquement le tube digestif et principalement l'intestin terminal (iléon) et le côlon.

Selon le concept originel de prébiotique, l'effet prébiotique devait être sélectif en ce sens qu'il devait aboutir à la stimulation de la croissance et/ou de l'activité d'un nombre limité de bactéries intestinales, de façon à conférer à l'hôte de ce microbiote un (des) bénéfice(s) pour la santé. L'effet sélectif et les bénéfices devaient être démontrés par des études d'intervention nutritionnelle chez l'homme et l'analyse microbiologique adéquate d'échantillons des selles¹⁹.

Bénéficiant des progrès considérables des méthodologies de la biologie moléculaire, des études récentes ont démontré que la modulation du microbiote induite par la consommation alimentaire d'un prébiotique ou consécutive à un "effet prébiotique" ne concernait pas seulement "une espèce ou un

nombre limité d'espèces", comme cela avait initialement été proposé, mais parfois plusieurs dizaines d'espèces^{5,8,9,12}. Sur base de cette observation, une nouvelle définition, n'incluant pas ce critère de sélectivité microbiologique, a été proposée⁶. W

Marcel Roberfroid, professeur émérite, Faculté de médecine, École de pharmacie, Université catholique de Louvain, avenue Emmanuel-Mounier 73, B-1200, Bruxelles, Belgique.

Laure Bindels, chargée de recherche FNRS, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, avenue Emmanuel-Mounier 73, B-1200, Bruxelles, Belgique.

laure.bindels@uclouvain.be

Notes

1 Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401-12.

2 D'après les 17^{es} Entretiens de nutrition de l'Institut Pasteur de Lille, les 11 et 12 juin 2015.

3 Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:9066-71.

4 Cani PD, Possemiers S, Van de WT et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58:1091-103.

5 Dewulf EM, Cani PD, Claus SP et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013;62:1112-21.

6 Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(5):303-10.

7 Druart C, Alligier M, Salazar N et al. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic and probiotic properties. *Adv Nutr.* 2014;5:624S-33S.

8 Furuse SU, Ohse T, Jo-Watanabe A et al. Galacto-oligosaccharides attenuate renal injury with microbiota modification. *Physiol Rep.* 2014;2(7).

9 Everard A, Lazarevic V, Derrien M et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes.* 2011;60:2775-86.

10 Everard A, Lazarevic V, Gaia N et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014;8:2116-30.

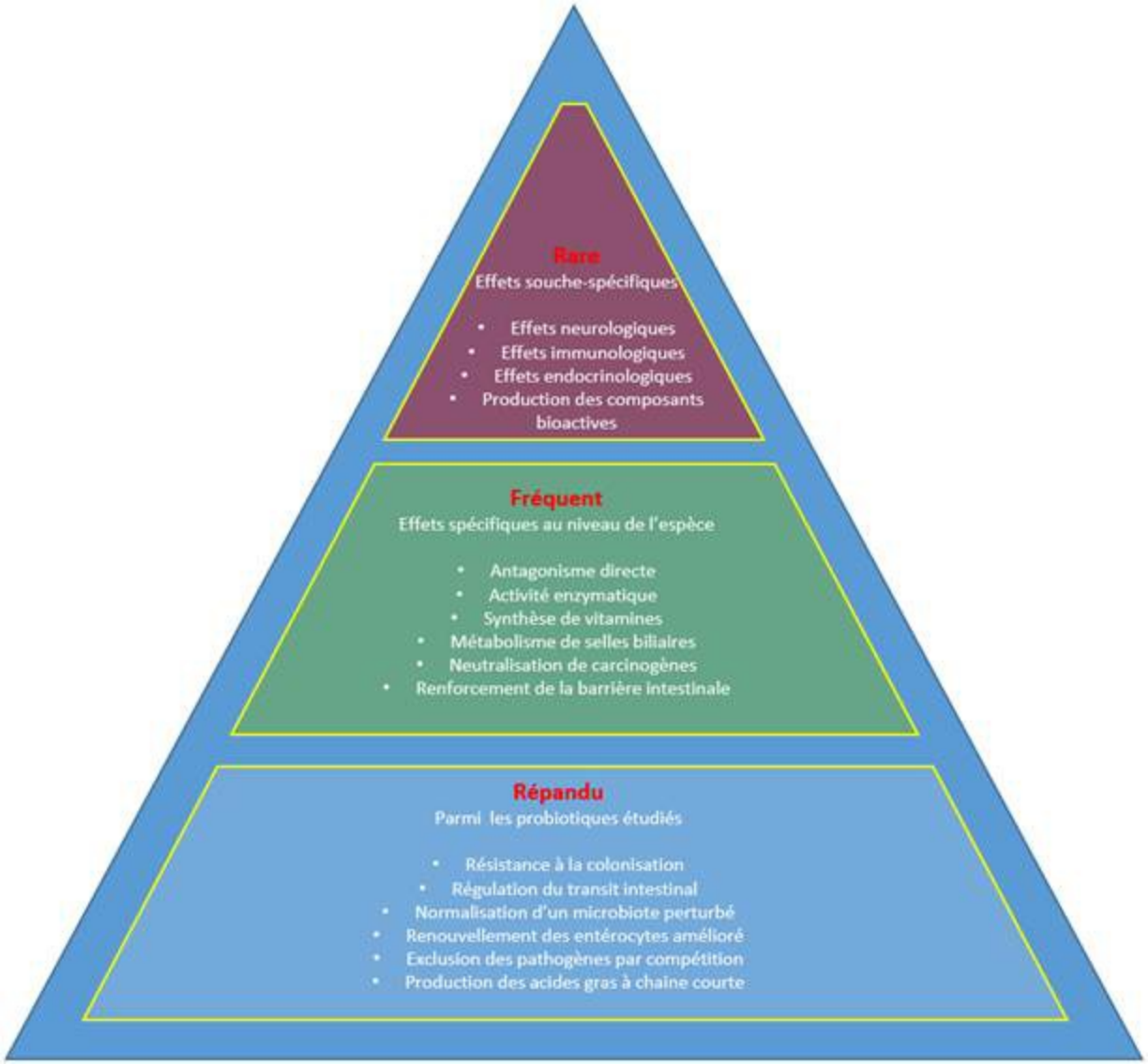
11 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20:159-66.

12 Davis LM, Martinez I, Walter J et al. Barcoded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides results in a highly specific bifidogenic response in humans. *PLoS One.* 2004;6:e25200.

13 Gibson GR, Probert HM, Loo JV et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004;17:259-75.

14 Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137:830S-7S.

- 15 Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(Suppl 2):S1-63.
- 16 Reid G, Sanders ME, Gaskins HR et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:105-18.
- 17 FAO. FAO Technical Meeting on Prebiotics; 1er décembre 2008; Rome, Italy.
- 18 Gibson GR, Scott KP, Rastall RA et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *IFIS Functional Foods Bulletin.* 2010;7:1-19.
- 19 Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroent.* 1995;108:975-82.



Rare

Effets souche-spécifiques

- Effets neurologiques
- Effets immunologiques
- Effets endocrinologiques
- Production des composants bioactives

Fréquent

Effets spécifiques au niveau de l'espèce

- Antagonisme directe
- Activité enzymatique
- Synthèse de vitamines
- Métabolisme de sels biliaires
- Neutralisation de carcinogènes
- Renforcement de la barrière intestinale

Répandu

Parmi les probiotiques étudiés

- Résistance à la colonisation
- Régulation du transit intestinal
- Normalisation d'un microbiote perturbé
- Renouvellement des entérocytes amélioré
- Exclusion des pathogènes par compétition
- Production des acides gras à chaîne courte



