

# Les probiotiques en santé humaine et animale



Quel cadre réglementaire pour une utilisation sûre ?

## Conseil scientifique et réglementaire



alimentaire



pharmaceutique



cosmétique



nutrition animale



biocide

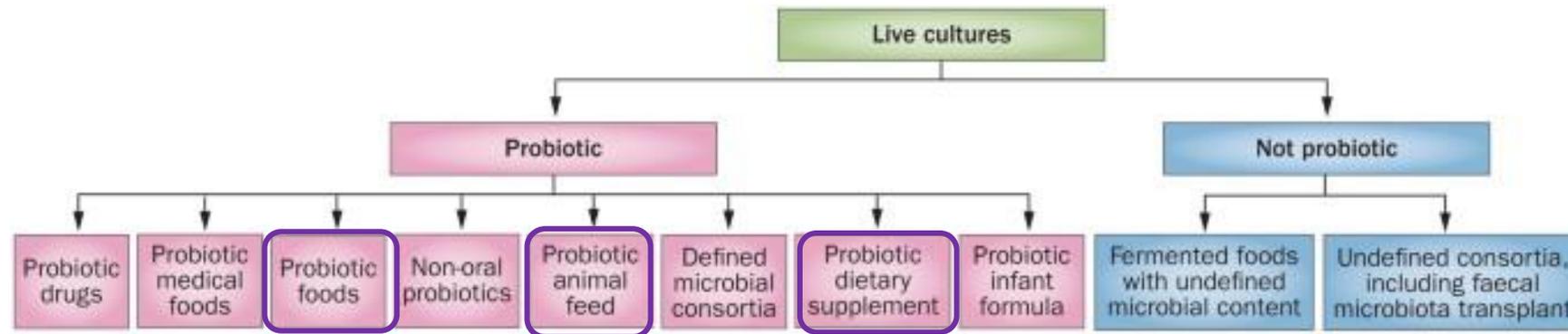
Elodie FRANCOIS

PHARMANAGER DEVELOPMENT - Directrice Scientifique

27 Septembre 2022

# Introduction

- « Probiotiques » : « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, sont bons pour la santé de l'hôte » [OMS, 2001 / ISAPP, 2014]





# Les probiotiques dans les denrées alimentaires

Probiotic foods

Probiotic dietary supplement

## Denrées alimentaires



## Incluant les compléments alimentaires



De nombreuses souches avec une présomption d'innocuité reconnue par l'EFSA ([QPS](#))

= « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un **effet nutritionnel ou physiologique** seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses* ».



En France, et nombreux autres EM, « probiotique » n'est pas autorisé

→ Maintenir / améliorer un état de santé chez une population saine ou à risque



# Les probiotiques dans les denrées alimentaires

Probiotic  
foods

Probiotic  
dietary  
supplement

**Exigences de fabrication** : référentiel HACCP alimentaire  
mais des **critères « communs » en cours de discussion** (International Probiotic Association -> Codex Alimentarius)

**Caractérisation** : *a minima*

Identification de l'**espèce** (hybridation de l'ADN ou analyse de la séquence du gène 16S rNRA)

Identification de la **souche** (macrorestriction de l'ADN + typage génétique)



**Dosage** :

Une quantité significative minimale établie à **10<sup>9</sup> ufc/ jour** [AFSSA, 2005; Lignes directrices *Ministero della Salute* (It)], sauf exceptions



# Les probiotiques dans les denrées alimentaires



Dossier Novel Food

## Sécurité d'utilisation :

- Utilisation sûre : la présence sur la liste **QPS** (Présomption d'Innocuité Reconnue) de l'EFSA est un plus
- Preuves de consommation significative en Europe avant **Mai 1997** [Règlement Novel Food 2015/2283]



## Evaluation de la sécurité par l'EFSA (risk assessment), mandatée par la C.E (risk management)

Socle toxicologique solide (*a minima* : mutagénicité + toxicité à doses répétées – 90j rongeur + potentiel allergisant)

+ spécificités liées aux souches bactériennes (impact sur la flore/l'épithélium intestinal(e), résistance à l'acidité gastrique et à la bile, adhésion au mucus, viabilité, résistance aux ATB, toxines et facteurs de virulence)



Ex : *Clostridium butyricum* (CBM 588) → Nouvel Aliment autorisé → [Liste](#) de l'Union des NF autorisés

Ex : *Streptococcus oralis* 89A → Nouvel Aliment en cours d'évaluation par l'EFSA

Délai : ≥ 9 mois



# Les probiotiques dans les denrées alimentaires

## Possibilités de communication :



A ce jour, **1 seule allégation de santé autorisée en Europe** : « *Les cultures vivantes des yaourts ou des laits fermentés améliorent la digestion du lactose de ces produits chez les individus ayant des difficultés à le digérer* » [Règlement 432/2012/CE]



## Autres formes alimentaires : aucune allégation de santé autorisée

Evaluation de l'efficacité par l'EFSA requise pour communiquer (Health Claim application)

### Maintien d'une fonction physiologique

Par ex : « confort intestinal »

### Réduction d'un facteur de risque de maladie

Par ex: « diminution de la présence de toxines *C. difficile* dans l'intestin pour réduire l'incidence des diarrhées aiguës »

## Référentiel EFSA :

- Consensus scientifique basé sur au moins 2 études cliniques



Délai : ≥ 5 mois



# Les probiotiques dans les denrées alimentaires



Sécurité d'utilisation :



**NDI (New Dietary Ingredient)** (ingrédient « **diététique** » non commercialisé en **complément alimentaire** aux USA avant Octobre 1994). List of ingredients « grandfathered » = liste DSHEA (non officielle)

Notification obligatoire → **Evaluation de la sécurité par la FDA** (risk assessment and risk management)  
Contenu similaire à celui du dossier NF Européen

NDI notification

Ex : *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum* ... → Ingrédients commercialisés aux USA avant 1994 → OK

Ex : *Lactobacillus plantarum* L-137 → NDIN autorisé, listé dans la [liste](#) de la FDA

Délai : ≥ 2.5 mois





# Les probiotiques dans les denrées alimentaires



Sécurité d'utilisation :



## Self-affirmation of GRAS Status

FDA pas impliquée mais revue effectuée par un panel d'experts  
Historique documenté d'exposition du consommateur > 6 mois

## GRAS notice (notification) (*Generally Recognized As Safe*)

Soumission volontaire à la **FDA** pour évaluation (risk assessment and risk management)

GRAS

→ Pas de lignes directrices FDA spécifiques sur le contenu dossier.

→ Niveau de preuves attendu similaire à celui d'un dossier NF Européen + « effet recherché » [US Redbook 2000]

Ex : *Bifidobacterium animalis subs. lactis* strain AD011.. → Notification GRAS → Ok, « *The FDA has no question* »

Délai : 6 - 9 mois



# Les probiotiques dans les denrées alimentaires



## Possibilités de communication :

A ce jour :

- Pas d'allégation autorisée par la FDA pour une souche bactérienne
- Pas d'allégation « qualifiée » pour une souche bactérienne

Possibilité d'utiliser une allégation « Structure/Fonction »

Preuves scientifiques tenues à disposition des autorités

Disclaimer sur l'étiquetage : « *this statement has not been evaluated by FDA. The dietary supplement is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease* » (pour les CA uniquement)



# Les probiotiques dans les aliments pour animaux



**Micro-organismes** = additifs pour l'alimentation animale [Règlement 1831/2003, additifs zootechniques]



***Un additif ne peut être mis sur le marché ou utilisé que s'il a obtenu une autorisation conformément au règlement (CE) n°1831/2003 et s'il respecte les termes de cette autorisation. La procédure d'autorisation est gérée par la Commission européenne.***

**Exigences de fabrication** : référentiel HACCP alimentaire

**Caractérisation et dosage** : se référer aux règlements européens autorisant la souche en tant qu'additif pour l'alimentation animale



Restrictions / spécificités liées aux espèces animales



# Les probiotiques dans les aliments pour animaux



## Sécurité d'utilisation :

- Une liste **positive européenne d'additifs** autorisés, incluant les vitamines et minéraux, les **probiotiques**, les huiles essentielles ... (sécurité et efficacité démontrées pour la/les espèce(s) animale(s) cible(s)) [[Feed additive register](#)]

Des nouvelles autorisations d'additifs à obtenir [1831/2003 et 429/2008]  
(autorisation nominative pour les additifs zootechniques)



Contenu du dossier (à ajuster en fonction du type d'additif et de(s) espèce(s) animale(s) ciblée(s)) :

- Études sur la sécurité d'utilisation pour les animaux cibles (durée variable)
- Etudes sur la sécurité d'utilisation pour les consommateurs
- Evaluation du risque pour la sécurité des utilisateurs/travailleurs
- Etudes sur la sécurité d'utilisation pour l'environnement

Délai :  $\geq 6$  mois



# Les probiotiques dans les aliments pour animaux

Probiotic  
animal  
feed



## Sécurité d'utilisation :

Micro-organismes = ingrédients pour l'alimentation des animaux



→ Self-affirmation of Animal Food GRAS Status

→ Animal Food GRAS notice (*Generally Recognized As Safe*)

# CONCLUSION

	Alimentation Humaine	Alimentation Animale
Europe  European Food Safety Authority	Liste QPS  Nouvel Ingrédient si pas consommé avant 1997  Communication très restreinte	Additif zootechnique qui doit être autorisé pour l'espèce animale ciblée  Communication restreinte à son rôle de stabilisateur de la flore
USA 	List of ingredients « grandfathered  NDI si pas utilisé en CA avant 1994 Ou statut GRAS à démontrer  Effet santé à justifier	Ingrédient alimentaire  Statut Animal Food GRAS à démontrer  Effet santé à justifier



Merci pour votre attention

P H A R M A N A G E R

development



[e.francois@pharmanager-development.com](mailto:e.francois@pharmanager-development.com)