

AVIS

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

relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *Lactobacillus reuteri* mise en œuvre en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 10 novembre 2010 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 mise en œuvre en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons.

2. CONTEXTE

La souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est obtenue à partir de la souche parentale ATCC 55730 par délétion de deux plasmides codant pour des résistances aux antibiotiques (tétracycline et lincomycine). La sécurité d'emploi de la souche *L. reuteri* DSM 17938 a fait l'objet d'une précédente évaluation par l'Anses (2010), dont les conclusions étaient les suivantes :

« Les études cliniques non publiées menées récemment avec la souche *L. reuteri* DSM 17938 et les études menées avec la souche *L. reuteri* ATCC 55730, pertinentes pour la souche *L. reuteri* DSM 17938, ne montrent pas d'effets indésirables jusqu'à la concentration de 10^8 ufc/jour. L'Anses estime ainsi que la sécurité d'emploi de la souche *L. reuteri* DSM 17938 en tant qu'ingrédient dans les préparations pour nourrissons est démontrée jusqu'à cette concentration.

L'Anses estime que les données de la littérature disponibles sur les concentrations au-delà de 10^8 ufc/jour sont insuffisantes pour conclure quant à la sécurité d'emploi de cette souche en tant qu'ingrédient dans les préparations pour nourrissons à de telles concentrations.

L'Anses estime que les informations disponibles dans le dossier du pétitionnaire ne permettent pas de s'assurer de la concentration réelle de *L. reuteri* dans le produit fini, au moment de sa production et au cours de sa conservation. Ainsi, en l'absence de ces éléments d'information, l'Anses estime qu'elle ne peut pas se prononcer sur la sécurité d'emploi de *L. reuteri* DSM 17938 dans cette préparation.

Enfin, compte tenu de l'absence d'études réalisées chez le prématuré ou l'enfant ayant des antécédents digestifs chirurgicaux, l'Anses estime que l'utilisation dans ces populations n'est pas recommandée.

En ce qui concerne les données relatives aux relations entre l'utilisation de *L. reuteri* DSM 17938 d'une part, et l'inconfort intestinal et le temps des pleurs des nourrissons d'autre part, l'Anses note que les études cliniques présentées, dont certaines ne sont pas publiées, sont peu nombreuses et portent sur des effectifs de petite taille. »

Les compléments d'information transmis par le pétitionnaire en réponse aux conclusions de l'avis de l'Anses (2010) font l'objet de la présente évaluation.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 16 décembre 2010.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

Le pétitionnaire présente un dossier complémentaire au dossier initial ayant pour objectif d'apporter les éléments scientifiques et techniques complémentaires concernant la quantité réelle de *L. reuteri* DSM 17938 dans la préparation pour nourrissons.

Les annexes 3, 4 et 5 rattachées à ce dossier présentent des fiches d'analyses d'échantillons de poudre de préparation pour nourrissons réalisées respectivement de février à fin mars 2010, d'avril à fin mai 2010 et de juin à fin juillet 2010. Pour ces trois périodes, ces fiches indiquent des concentrations moyennes respectives de *L. reuteri* DSM 17938 de $5,5 \times 10^6$ ufc¹/gramme de préparation pour nourrissons, $5,3 \times 10^6$ ufc/g et $5,1 \times 10^6$ ufc/g. Pour ces trois périodes, les concentrations de *L. reuteri* mesurées varient de $2,5 \times 10^6$ ufc/g à $5,6 \times 10^6$ ufc/g.

S'appuyant sur l'ensemble des données analytiques décrites ci-dessus, le pétitionnaire indique que la concentration moyenne de *L. reuteri* DSM 17938 observée depuis la commercialisation du produit est de $5,3 \times 10^6$ ufc/gramme de poudre de préparation pour nourrissons. Considérant par ailleurs les consommations quotidiennes de poudre de préparation par les nourrissons entre la naissance et 6 mois, le pétitionnaire estime que l'apport quotidien moyen de *L. reuteri* DSM 17938 est compris entre $4,2 \times 10^8$ ufc/jour et $7,0 \times 10^8$ ufc/jour (tableau 2 du dossier complémentaire). L'Anses rappelle les conclusions de son précédent avis (2010) indiquant qu'un apport quotidien de *L. reuteri* de cet ordre de grandeur (10^8 ufc/jour) ne présente pas de risques.

Le pétitionnaire présente également un document intitulé « *General enumeration of probiotic bacteria* » (Annexe 1) qui décrit les méthodes d'énumération quantitative de différents microorganismes dans différentes matrices (produits finis, prémélanges utilisés en tant qu'ingrédients, etc.). Le document indique que les méthodes décrites sont applicables, entre autres, à *L. reuteri*, sans que la souche de *L. reuteri* considérée ne puisse être précisément identifiée.

Le document intitulé « *Validation file – Enumeration of probiotic bacteria* » (Annexe 2) est présenté par le pétitionnaire comme un document de validation des méthodes décrites dans le document précédent. Il est indiqué que les méthodes d'énumération quantitative retenues sont issues de travaux de recherche et développement visant à optimiser les protocoles (choix du milieu de culture, des diluants, des temps de reconstitution, etc.). Les résultats obtenus à partir de ces travaux sont présentés. Ce document n'appelle pas de remarque de la part de l'Anses.

L'Anses estime que les données présentées par le pétitionnaire permettent de préciser la concentration de *L. reuteri* DSM 17938 dans le produit fini au moment de sa production. L'Anses

¹ ufc : unité formant colonie

estime que la dose quotidienne de *L. reuteri* DSM 17938 ingérée par les nourrissons recevant la préparation supplémentée en *L. reuteri* de la naissance à 6 mois ne présente pas de risques.

Bien que la présente évaluation ne porte pas sur les éventuels effets bénéfiques de *L. reuteri* DSM 17938, l'Anses rappelle que les effets probiotiques d'un microorganisme sont étroitement liés à la dose délivrée. L'Anses rappelle par ailleurs ses interrogations relatives à l'évolution de la concentration de *L. reuteri* au cours de la conservation du produit (Anses, 2010). L'Anses note que dans la détermination de la concentration initiale de *L. reuteri* à introduire dans le produit, le pétitionnaire prend en compte la diminution théorique de la concentration de *L. reuteri* dans le produit au cours de sa conservation. Toutefois, elle regrette l'absence de données provenant de résultats d'analyses permettant d'attester l'évolution de cette concentration.

5. CONCLUSION

L'Anses estime que les données présentées par le pétitionnaire permettent de montrer que la dose quotidienne de *L. reuteri* DSM 17938 ingérée par les nourrissons recevant la préparation supplémentée en *L. reuteri* ne présente pas de risques.

Par ailleurs, l'Anses rappelle que les effets probiotiques d'un microorganisme sont étroitement liés à la dose délivrée. Elle regrette ainsi l'absence de données provenant de résultats d'analyses permettant d'attester l'évolution de la concentration de *L. reuteri* DSM 17938 dans le produit au cours de sa conservation.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Mots clés : *Lactobacillus reuteri*, probiotique, formule infantile

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Anses (2010) Avis du 14 décembre 2010 relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *L. reuteri* en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons - <http://www.anses.fr/>