

Maisons-Alfort, le 5 mai 2003

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de *Bifidobacterium lactis* souche
Bb12 dans les préparations pour nourrissons, les préparations de suite et les
préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge et à
l'évaluation des allégations formulées sur des préparations pour nourrissons,
des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour
nourrissons et enfants en bas âge**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 4 juillet 2002, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 juin 2002 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de la sécurité d'emploi de *Bifidobacterium lactis* souche Bb12 dans les préparations pour nourrissons, les préparations de suite et les préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge et d'évaluation des allégations formulées sur des préparations pour nourrissons, des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 20 février 2003, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne l'évaluation de la sécurité d'emploi de *Bifidobacterium lactis* souche Bb12 dans des préparations pour nourrissons, des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge et l'évaluation des allégations formulées sur ces produits ; qu'elle porte sur 7 produits (3 préparations pour nourrissons, 3 préparations de suite et une formule infantile à base de céréales à diluer dans le lait infantile) contenant *Bifidobacterium lactis* souche Bb12 seul ou en association avec d'autres souches (*Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus thermophilus*, *S. thermophilus* Th4) ; que les allégations revendiquées, sur les étiquettes ou les documents accompagnant les produits, sont relatives à la flore intestinale, au système immunitaire, à la prévention des diarrhées, à la digestibilité du lait ou au transit intestinal, soit,

- pour les préparations pour nourrissons et de suite : « formule adaptée aux petits problèmes intestinaux courants du nourrisson », « les bifidobactéries vivantes, présentes en quantité suffisante pour être actives, favorisent une flore intestinale enrichie en Bifidus », « l'activité lactasique induite facilite la dégradation du lactose et entraîne une acidification du milieu colique qui permet la régulation du transit intestinal (stimulation du péristaltisme) », « est enrichi en bifidus naturellement actif qui, par son rôle sur l'équilibre de la flore intestinale, participe à la protection du bébé », « bien nourrir et mieux protéger », « Bb12 augmente significativement le taux d'IgA totales au 8^{ème} jour d'administration », « Bb12 diminue significativement la survenue des diarrhées », « naturellement présent chez le bébé nourri au sein, le bifidus participe à l'équilibre de sa flore intestinale et aide à stimuler les défenses immunitaires » ;
- pour la formule infantile à base de céréales : « procure une énergie douce à votre bébé » et « participe au bon fonctionnement de son système digestif ».

En ce qui concerne la composition des produits :

Considérant que les produits sont des dérivés de lait en poudre, additionnés ou non de céréales et pouvant contenir des vitamines et minéraux ; que les souches *L. helveticus* et *S. thermophilus*, mortes dans les produits finis, sont utilisées dans certains des produits faisant l'objet de la saisine, en tant qu'additifs technologiques ; que les souches *B. lactis* Bb12 et *S. thermophilus* Th4 sont en revanche vivantes dans les produits finis et utilisées en tant qu'ingrédients ;

Considérant que *B. lactis* Bb12 est d'origine humaine ; que cette souche contenait au départ *Bifidobacterium bifidum*, qu'elle a été ensuite purifiée puis caractérisée et nommée *Bifidobacterium animalis*, puis classifiée *Bifidobacterium lactis* en 1997 ; que la souche est préparée sous forme de poudre lyophilisée selon les normes ISO 9002 ;

Considérant que les germes vivants sont ajoutés après la préparation de la poudre de base des préparations infantiles ; que, pour tous les produits faisant l'objet de la saisine, la souche *B. lactis* Bb12 est ajoutée à hauteur de 2.10^7 ufc/g¹ de poudre et que, pour les produits dans lesquels *S. thermophilus* Th4 est ajoutée, cette souche est présente également à hauteur de 2.10^7 ufc/g de poudre ;

En ce qui concerne la sécurité d'emploi :

Considérant que des formules pédiatriques contenant du *B. lactis* Bb12, à la dose de 10^6 ufc/g de poudre, ont été commercialisées par le pétitionnaire depuis plus de 10 ans ; que le suivi mis en place par le pétitionnaire auprès des consommateurs n'a pas mis en évidence d'effet indésirable grave ; que *B. lactis* Bb12 présente une sensibilité normale aux antibiotiques et ne contiendrait pas de plasmide codant pour la résistance aux antibiotiques transférable à d'autres souches naturellement présentes dans le tube digestif ; qu'un groupe d'experts américains a reconnu en 1996 l'innocuité des bifidobactéries (à l'exception de *Bifidobacterium dentium* à l'origine des caries, et sauf en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis, de radiothérapie ou de chimiothérapie), des lactobacilles et de *S. thermophilus* dans les formules infantiles, en vue d'obtenir le statut GRAS² par la FDA³ ; qu'en 2002, la FDA a effectivement accordé ce statut GRAS à *B. lactis* Bb12 ;

En ce qui concerne les effets et les allégations revendiqués :

Considérant qu'au plan réglementaire, l'annexe IV de la directive 91/321/CEE liste les seules allégations autorisées pour les préparations pour nourrissons : protéines adaptées, faible teneur en sodium, sans saccharose, lactose uniquement, sans lactose, enrichi en fer et réduction du risque d'allergie aux protéines de lait ;

- Effet sur la flore intestinale

Considérant qu'en ce qui concerne l'effet revendiqué sur la flore intestinale,
- les données scientifiques disponibles montrent que :

¹ ufc : unité formant colonie

² Generally recognised as safe

³ Food and drug administration

- le passage en dominance des bifidobactéries au cours de la première semaine suivant la naissance semble bien établi chez les nourrissons allaités au sein ;
- une flore plus complexe pourrait s'établir chez les nourrissons recevant une préparation lactée ;
- il n'a néanmoins pas été établi de façon indiscutable de différence de profil bactérien entre les deux groupes d'enfants ;
- quel que soit le mode d'allaitement, les nouveau-nés dont la flore ne contient pas de bifidobactéries dominantes ont des quantités élevées de *Bacteroides*, de clostridies et d'entérobactéries ; néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, la présence de clostridies n'est pas liée à un risque pathologique ;
- si on peut concevoir que l'acquisition d'une flore intestinale proche de celle de l'enfant au sein puisse être *a priori* bénéfique pour la santé de l'hôte, cela ne signifie pas pour autant que la présence de ces bifidobactéries dans les selles des nourrissons soit associée *ipso facto* à un meilleur état de santé ;
- les données scientifiques disponibles montrent que l'ingestion de *B. lactis* Bb12 est associée à la mise en évidence dans les selles de ces germes vivants mais que l'arrêt de la consommation de ces souches est rapidement suivi de leur disparition des selles ; *B. lactis* Bb12 survit donc à son transit digestif mais ne colonise pas durablement la flore intestinale ;
- en conséquence, les allégations revendiquées « les bifidobactéries vivantes, présentes en quantité suffisante pour être actives, favorisent une flore intestinale riche en bifidus » et « naturellement présent chez le bébé nourri au sein » sont justifiées sur le plan scientifique mais « enrichi en bifidus naturellement actif qui, par son rôle sur l'équilibre de la flore intestinale, participe à la protection du bébé » et « le bifidus participe à l'équilibre de la flore intestinale » ne sont pas justifiées ;

- Effet sur la croissance staturo-pondérale

Considérant que les données scientifiques disponibles dans le dossier du pétitionnaire témoignent d'une bonne tolérance clinique des préparations contenant *B. lactis* Bb12 (seul ou avec d'autres souches) et d'une croissance staturo-pondérale satisfaisante ;

- Effet sur la digestion du lactose

Considérant qu'en ce qui concerne l'effet revendiqué sur la digestion du lactose, les souches de *S. thermophilus* possèdent une forte activité β -galactosidase, qui permet l'hydrolyse du lactose non digéré par la lactase de la bordure en brosse entérocytaire en cas de déficit en lactase secondaire, déficit qui peut apparaître à la suite d'une altération de la muqueuse intestinale, en particulier, dans 5 à 10 % des cas, après une gastro-entérite virale ; que, chez le nourrisson sans intolérance au lactose, l'intérêt d'améliorer l'hydrolyse du lactose dans l'intestin grêle n'est pas démontré ; que, chez le nourrisson intolérant au lactose, il n'est pas exclu que l'addition de certains probiotiques dans l'alimentation puisse être bénéfique, mais qu'aucune donnée clinique démontrant ce bénéfice n'est actuellement disponible ; qu'en conséquence, l'allégation « l'activité lactasique induite facilite la dégradation du lactose et entraîne une acidification du milieu colique qui permet la régulation du transit intestinal (stimulation du péristaltisme) » n'est pas acceptable ;

- Effet sur le transit intestinal, le système digestif et la prévention des diarrhées

Considérant qu'en ce qui concerne l'effet revendiqué sur le transit intestinal, le système digestif et la prévention des diarrhées :

- d'après les données scientifiques disponibles, un effet favorable de certains probiotiques sur la fréquence et la consistance des selles chez les nourrissons et les enfants en bas âge n'est pas exclu, mais il existe actuellement trop peu de données pour que cet effet soit établi ;
- des études relatives à l'administration de *B. lactis* Bb 12 ont montré un effet préventif sur les diarrhées infectieuses, mais elles sont encore trop peu nombreuses et limitées à des populations de nourrissons vivant en centre de moyen séjour ou en pouponnière ; aucune donnée sur l'effet préventif de *B. lactis* Bb12 sur les diarrhées dans la population pédiatrique générale n'est disponible ;
- en conséquence, les allégations « formule adaptée aux petits problèmes intestinaux courants du nourrisson » et « qui permet la régulation du transit intestinal » revendiquées par certains produits faisant l'objet de la saisine ne sont pas étayées par des études cliniques, l'allégation « Bb12 diminue significativement la survenue des diarrhées » n'est pas acceptable pour la population pédiatrique générale ciblée, mais « participe au bon fonctionnement de son système digestif » est acceptable pour la préparation à base de céréales parce qu'elle fait référence à un état général et non à un paramètre particulier ;

Considérant que l'allégation « procure une énergie douce » pour la préparation à base de céréales n'est pas acceptable en l'absence de données scientifiques sur la cinétique de digestion et de digestibilité des sucres complexes contenus dans les céréales ;

- Effet sur l'immunité

Considérant qu'en ce qui concerne l'effet immunomodulateur revendiqué :

- l'Afssa a considéré comme justifiée sur le plan scientifique, dans son avis en date du 8 octobre 2002, l'allégation « participe à renforcer les défenses naturelles de bébé » revendiquée par une préparation de suite contenant en particulier deux bactéries lactiques (mortes dans le produit fini) et des trans-oligosaccharides, sur la base de deux études réalisées chez des nourrissons, montrant une augmentation des Ig A sécrétoires post-vaccinales, la diminution de la sévérité des diarrhées aiguës du jeune enfant et l'augmentation de la flore bifide intestinale, suite à l'administration du produit ;
- d'après les données scientifiques disponibles, le système immunitaire n'est pas complètement mature chez les nouveau-nés à terme et continue son développement pendant les premières années de vie ; la colonisation de l'intestin par des bactéries est un stimulus essentiel du développement de l'immunité ; plusieurs travaux montrent que *B. lactis* Bb12 augmente la réponse post-vaccinale d'Ig A sécrétoires ;
- l'allégation « Bb12 augmente significativement le taux d'Ig A totales au 8^{ème} jour d'administration » n'est pas acceptable car elle ne fait pas référence au fait que cette augmentation concerne les Ig A fécales ; l'allégation « aide à stimuler ses défenses immunitaires » n'est pas acceptable en l'état car elle suggère que des préparations contenant *B. lactis* Bb12 pourraient être bénéfiques à des enfants ayant une anomalie du système immunitaire, ce qui n'est pas démontré ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'allégation « bien nourrir et mieux protéger » :

- les produits répondent aux normes de composition de la directive 91/321/CEE et répondent donc aux besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en bas âge ; la revendication de « bien nourrir » n'est toutefois pas spécifique à ces produits ;

- des données existent concernant l'effet sur les Ig A et les diarrhées ; or la formulation « mieux protéger » laisse supposer que la protection de la santé de l'enfant en général est améliorée, ce qui n'est pas établi ;

En conclusion, en ce qui concerne l'évaluation de la sécurité d'emploi, l'Afssa estime finalement qu'il n'a pas été mis en évidence de risque pour l'enfant lié à la présence de *B. lactis* Bb12 vivantes dans les produits faisant l'objet de la saisine. En outre, compte tenu des données scientifiques disponibles :

- dans l'état actuel des connaissances, les préparations contenant des probiotiques sont contre-indiquées chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis ;
- le risque d'infection lié à l'utilisation de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés est inconnu.

En ce qui concerne l'évaluation des allégations revendiquées par les produits, l'Afssa considère que les allégations faisant état d'un effet bifidogène et d'un effet participatif au renforcement des défenses naturelles de bébé sont justifiées sur le plan scientifique. En outre, les allégations : « (le bifidus) naturellement présent chez le bébé nourri au sein » et « participe au bon fonctionnement de son système digestif » (préparation à base de céréales) sont acceptables sur le plan scientifique.

Les autres effets revendiqués sur la diarrhée, le transit intestinal et la digestibilité du lactose ne sont pas démontrés dans la population ciblée. Les allégations concernant le rééquilibrage de la flore n'ont pas de pertinence scientifique. Enfin, l'allégation « bien nourrir et mieux protéger » (préparations pour nourrisson) n'est pas justifiée.

L'Afssa souligne que les noms des produits font référence à des effets non prouvés sur le transit ou le confort et regrette que les noms des produits comportent donc une allégation implicite.

L'Afssa rappelle enfin que la réglementation en vigueur interdit ces allégations, quand elles sont portées sur des préparations pour nourrissons.

Martin HIRSCH