



# Contrôles qualité et réglementation des probiotiques, pourquoi une évolution est nécessaire et indispensable

**Claudio De Simone**

Professeur émérite de Maladies Infectieuses de l'université de L'Aquila (Italie)

La Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique Hépatologie et Nutrition (ESPGHAN) a récemment publié un appel en faveur d'un meilleur contrôle qualité des probiotiques. Le constat est que « les procédures telles que la fermentation, la composition de la matrice, la récolte cellulaire, le séchage par pulvérisation, la lyophilisation et les conditions de stockage telles que la température, l'humidité et le pH ne sont que quelques-uns du large éventail des facteurs déterminants de la fabrication pouvant affecter la survie microbienne, la viabilité et finalement les résultats de l'étude et/ou les résultats cliniques » [1].

C'est un point de vue que je partage totalement et en faveur duquel je milite depuis de nombreuses années. Regardons les choses en face, nombre de probiotiques aujourd'hui disponibles jouent du flou réglementaire entourant le marché du complément alimentaire pour faire valoir des bénéfices qu'un contrôle plus poussé réduirait à néant.

Que dit la réglementation ? Peu de choses en vérité et rien, à l'heure actuelle, ne contrarie l'arrivée sur le marché d'un probiotique dont la composition et le processus de fabrication n'ont pas été testés. Et pour plus de confusion, on généralise volontiers les bénéfices de telle souche, de telle association, en vertu d'une vision simpliste qui consiste à faire croire qu'à composition équivalente, effets équivalents. C'est ainsi qu'apparaissent régulièrement des « clones » de formulations prouvées scientifiquement, qui revendiquent malgré l'absence d'études, les mêmes bénéfices santé. Ceci est d'autant plus préjudiciable, qu'il s'agit dans ce cas précis de probiotiques à usage médical, recommandés par les sociétés savantes pour des indications précises.

Prenons le cas concret du probiotique VSL#3<sup>®</sup> que je connais bien puisque c'est sous ce nom que la formulation que j'ai inventée il y a de nombreuses années, a fait l'objet de plus de 60 études cliniques et consécutivement de directives internationales, pour le traitement de la colite ulcéreuse et la pochite [2, 3, 4].

Après interruption de mon partenariat avec la société VSL, j'ai récupéré l'entière propriété de ma formulation et du processus de fabrication. Afin de conserver ses parts de marché, VSL a lancé une nouvelle formulation, produite en Italie par la société CSL, et commercialisée toujours sous la marque VSL#3<sup>®</sup>. Pour assurer la transition vers son nouveau produit, la société VSL a fait circuler simultanément, pendant un certain temps, les deux formulations VSL#3<sup>®</sup>, (celle de mon invention, testée, et fabriquée sous ma supervision aux États-Unis et le nouveau VSL#3<sup>®</sup>, non testé et fabriqué en Italie). Cela a eu pour effet de créer la confusion chez les utilisateurs, déconcertés par les différences de goût, de couleur, de texture et parfois d'efficacité malgré la similitude des étuis.

Qu'observe-t-on si on compare la nouvelle formulation fabriquée en Italie et l'ancienne formulation fabriquée aux États-Unis ? Plusieurs études comparatives *in vivo* et *in vitro*, publiées dans des revues scientifiques de référence, ont évalué les propriétés et activités spécifiques des deux formulations [5, 6, 7, 8]. Les résultats sont sans équivoque : ces deux échantillons différents de VSL#3<sup>®</sup> susceptibles d'être recommandés dans le cadre d'une prise en charge de patients MICI, montrent des différences significatives en termes d'efficacité et de sécurité. Plus encore, une des études réalisées *in vitro* montre comment la nouvelle formulation VSL#3<sup>®</sup> favorise la réplication de l'antigène p24 impliqué dans le VIH [9]. Ce résultat est d'autant plus déconcertant que ma propre formulation a été testée récemment sur des patients VIH, avec des résultats positifs [10].

Ce cas illustre bien le défaut de réglementation du marché des probiotiques et démontre l'absence de contrôle sur la composition ou la fabrication des produits commercialisés sous une marque déposée. Ce vide réglementaire offre la possibilité, comme dans le cas évoqué, de vendre sous un nom de marque connu (VSL#3<sup>®</sup>), une formulation non testée, en donnant à penser qu'il s'agit d'une formulation reconnue pour son origine, efficacité et sécurité.

Au-delà de l'aspect réglementaire, patients et médecins ignorent souvent que les processus de fabrication jouent un rôle clé dans la durée de conservation du produit et dans son profil biochimique



et immunologique. C'est pourquoi il est important que les professionnels de santé et les patients soient informés que toute modification apportée à l'élaboration d'un probiotique est susceptible d'en altérer les propriétés.

N'oublions pas que les probiotiques sont parfois prescrits à un public vulnérable dans l'accompagnement de maladies graves, comme les maladies inflammatoires de l'intestin ou des troubles caractérisés par une immunosuppression comme le VIH. Une formulation approximative peut avoir de sérieuses conséquences pour ces patients.

Par conséquent, une évaluation prudente d'innocuité est nécessaire avant l'utilisation de probiotiques dans les groupes vulnérables [11, 12] et la sécurité devient un problème plus sensible avec des produits qui contiennent des concentrations élevées de 450 à 900 milliards de bactéries par dose. Et s'il est vrai que la majorité des essais cliniques sur les probiotiques n'ont pas soulevé de préoccupation majeure en matière d'innocuité, quelques contre-indications ont été répertoriées ; je pense notamment aux patients atteints de pancréatite aiguë [13].

C'est pourquoi les contrôles qualités pour les probiotiques destinés à un usage médical ne devraient pas se limiter à la viabilité, aux propriétés adhésives, à la stabilité acide et biliaire, mais inclure également une évaluation du profil biochimique et immunologique. En cas d'aberrations, les produits devraient faire l'objet de nouvelles études chez l'animal et l'humain [14].

C'est à cette condition que patients et professionnels de santé pourront faire un choix éclairé.

## Références

1. Kolacek S, Hojsak I, Canani RB, et al. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017. Epub 2017/04/14
2. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. 2017
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jul 1;11(7):769-784. Epub 2017/05/18
5. Cinque B, La Torre C, Lombardi F, et al. Production Conditions Affect the In Vitro Anti-Tumoral Effects of a High Concentration Multi-Strain Probiotic Preparation. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163216. Epub 2016/09/23
6. Cinque B, La Torre C, Lombardi F. et al. VSL#3 probiotic differently influences IEC-6 intestinal epithelial cell status and function. *J Cell Physiol.* 2017;9999:1-10. <https://doi.org/10.1002/jcp.25814>
7. Trinchieri V, Laghi L, Vitali B et al. Efficacy and safety of a multistrain probiotic depends from manufacturing. *Front Immunol.* 2017 Nov 6;8:1474. doi: 10.3389/fimmu.2017.01474
8. Biagioli M, Laghi L, Carino A, Cipriani S, Distrutti E, Marchianò S, Parolin C, Scarpelli P, Vitali B, Fiorucci S. Metabolic Variability of a Multispecies Probiotic Preparation Impacts on the Anti-inflammatory Activity *Front Pharmacol.* 2017 Jul 28;8:505. doi: 10.3389/fphar.2017.00505
9. D'Ettore G, Giustini N, Serafino S, Schietroma I, Corano Scheri G, Najafi Fard S, Seccarelli G, Scagnolari C, Vullo V. p24 levels in vitro are affected positively or negatively depending by the production site of the probiotic. *JISM Vol 3* 2016 p85
10. d'Ettore G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis* (2017) 5(3):244-60. doi:10.1002/iid3.160
11. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, et al. Probiotic use in at-risk populations. *Journal of the American Pharmacists Association* 2016;56(6):680-6
12. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes* 2010;1(3):164-85
13. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371(9613):651-9. Epub 2008/02/19. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60207-X
14. Trinchieri V, Laghi L, Vitali B et al. Efficacy and safety of a multistrain probiotic depends from manufacturing. *Front Immunol* 2017 Nov 6; 8: 1474