

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 octobre 2019

AVIS

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

relatif à un cas d'endocardite infectieuse liée à la consommation de probiotiques

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital)¹ susceptible d'être lié à la consommation de deux compléments alimentaires : Imgalt® commercialisé par la société Jaldes et Eryphilus Plus® commercialisé par la société Nutergia. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2019-075, a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

Etant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté (endocardite infectieuse), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du public et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs et au groupe de travail « Nutrivigilance ». Le présent avis a été discuté et adopté le 11 juin 2019 par le groupe de travail « Nutrivigilance », puis présenté au CES « Nutrition humaine » le 4 juillet 2019 et le 6 septembre 2019, date à laquelle le document a été validé.

¹ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement d'endocardite infectieuse susceptible d'être liée à la consommation des compléments alimentaires Imgalt® et Ergyphilus Plus® commercialisés respectivement par les sociétés Jaldes et Nutergia. Ce cas a été enregistré sous le numéro 2019-075.

3.1. Composition du produit

Une gélule d'Imgalt® contient 2 milliards de *Bifidobacterium lactis*, 1 milliard de *B. longum*, 1 milliard de *Lactobacillus acidophilus*, 1 milliard de *L. paracasei* et 1 milliard de *L. rhamnosus*.

Une gélule d'Ergyphilus Plus® contient 3 milliards de *Lactobacillus rhamnosus*, 1,88 milliard de *L. paracasei*, 0,75 milliard de *L. acidophilus* et 0,37 milliard de *Bifidobacterium bifidum*.

3.2. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 66 ans (IMC = 12,2 kg/m²), présentant un acrosyndrome vasomoteur avec phénomène de Raynaud, un rhumatisme psoriasique, un trouble fonctionnel intestinal avec alternance de diarrhée et constipation, des épisodes d'occlusion intestinale et une insuffisance mitrale modérée suivie depuis 1993. Elle est traitée par Lansoyl (laxatif).

Elle prend, depuis de nombreuses années, les probiotiques, Imgalt® et Ergyphilus Plus®, en les alternant, vingt jours par mois.

Au courant de l'été 2018, la patiente présente une asthénie avec plusieurs épisodes de malaises sans perte de connaissance, ni douleur thoracique, ni palpitations, associés à une perte de 2 kg (5 % de son poids). Il n'y pas de notion de fièvre, frissons ou sueurs nocturnes.

Une aggravation récente et sévère de son insuffisance mitrale est constatée par son cardiologue. Des épisodes paroxystiques d'arythmies supraventriculaires sont confirmés sur le HolterECG. Elle est alors traitée par antivitamine K (coumadine). Elle est adressée en chirurgie thoracique pour réparation valvulaire, sans urgence.

En novembre 2018, l'échographie cardiaque montre une insuffisance mitrale sévère excentrée due à un prolapsus de la valve mitrale antérieure sans retentissement sur la fonction ventriculaire gauche ni hypertension artérielle pulmonaire. Il existe également une communication interauriculaire.

Mi-février 2019, une intervention chirurgicale est réalisée après prémédication par céfazoline 4 g IV en dose unique. La tentative de réparation valvulaire échoue nécessitant la mise en place d'une bioprothèse valvulaire mitrale et la fermeture de la communication interauriculaire. On constate en per-opératoire la présence d'une végétation de la valve mitrale qui est prélevée pour culture.

Un état de choc hémorragique post-opératoire précoce nécessite une ré-intervention en urgence pour suture d'une plaie aortique. Etant en arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), elle est placée sous vérapamil.

Cinq jours plus tard, devant la présence de signes anatomopathologiques d'endocardite et les cultures de la valve mitrale étant positives, une antibiothérapie probabiliste par imipénem 500 mg/6h IV est débutée. Le diagnostic d'endocardite infectieuse à *Lactobacillus* spp. est posé.

Début mars, l'antibiogramme permet de substituer l'imipénem par de l'amoxicilline IV 1,5 g/6h (*Lactobacillus* sensible à l'amoxicilline). L'antibiothérapie est poursuivie *per os* pendant six semaines.

Fin mars, elle est de nouveau hospitalisée pour une dénutrition avec intolérance alimentaire.

L'évolution de l'endocardite est favorable et l'antibiothérapie est arrêtée début avril 2019.

3.3. Imputabilité

L'imputabilité de chaque complément alimentaire dans la survenue de l'endocardite a été analysée en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 18 avril 2018 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance (Anses 2019). L'imputabilité a été définie par le groupe de travail « Nutrivi-gilance ».

3.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le cas présent, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». Considérant que la prise des produits a été arrêtée lors de l'hospitalisation et que les effets ont régressé après l'administration d'un traitement à caractère vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Le complément alimentaire n'a pas été réintroduit. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3².

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, la culture de la végétation mitrale a mis en évidence la présence de rares colonies de *Lactobacillus* spp. L'examen bactériologique mentionne la possibilité des trois espèces suivantes : *Lactobacillus larvae*, *paracasei* et *rhamnosus* mais aucun pourcentage de précision d'identification n'est donné. L'espèce *Lactobacillus larvae* est très peu décrite dans la littérature. Les espèces *Lactobacillus paracasei* et *Lactobacillus rhamnosus* étant très proches en termes de phylogénie, il n'est donc pas possible de les distinguer sur la base d'un séquençage 16S ou d'une analyse en MALDI-TOF (technique utilisée dans ce cas). Une caractérisation moléculaire plus poussée aurait permis de distinguer ces deux espèces. *Lactobacillus paracasei* et *rhamnosus* sont deux constituants des compléments alimentaires consommés par la patiente. Par conséquent, le score étiologique est E3³.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I4, signifiant que la responsabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'endocardite infectieuse est très vraisemblable⁴.

3.3.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre un ingrédient et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique, non exhaustive, a porté sur le lien entre la consommation de probiotiques et la survenue d'une endocardite.

■ *Lactobacillus*

Costa *et al.* (2018) ont publié une revue systématique de la littérature sur les complications infectieuses consécutives à l'ingestion de probiotiques. *Lactobacillus* spp. a été identifiée comme agent étiologique dans vingt-six épisodes de complications infectieuses, dont quatre étaient une endocardite. Les probiotiques impliqués contenaient *L. rhamnosus* pour deux cas et *L. paracasei* pour les deux autres. Des examens complémentaires ont montré que les microorganismes isolés à

² Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

³ Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

⁴ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

partir d'échantillons biologiques (nature non précisée) étaient de la même espèce que les probiotiques consommés par les patients. Trois patients sur les quatre ayant présenté une endocardite étaient atteints d'une valvulopathie. Pour l'un de ces trois patients l'endocardite est survenue quelques semaines après la réalisation d'un acte dentaire et pour un autre après une coloscopie.

Gouriet *et al.* (2012) ont identifié dix-sept cas d'endocardites liées à *L. rhamnosus* dans la littérature. Pour cinq de ces cas⁵, une consommation de probiotiques, sous forme de produits laitiers ou de comprimés a été rapportée. De plus, neuf patients présentaient une valvulopathie ou une autre pathologie cardiaque.

Recio *et al.* (2017) suggèrent que *L. rhamnosus* est capable de se lier à différents composants de la matrice extracellulaire, tels que le collagène et le fibrinogène, ce qui permet la colonisation de la valve et la survie de *L. rhamnosus*.

La consommation de probiotiques a ainsi été évoquée comme facteur favorisant d'endocardite, à côté des facteurs de risque connus comme les actes dentaires, la présence d'une parodontite, d'une immunosuppression notamment lors des dénutritions sévères, d'un cathéter ou d'une valvulopathie (Cannon *et al.* 2005, Gouriet *et al.* 2012, Recio *et al.* 2017).

Le score extrinsèque pour ce composant est donc B2⁶.

■ ***Bifidobacterium***

Dans l'article de Costa *et al.* (2018), précédemment cité, douze patients ont présenté des complications infectieuses suite à la consommation de *Bifidobacterium* spp. mais aucun cas d'endocardite n'a été identifié par les auteurs. Dix des patients étaient des nouveau-nés, dont neuf prématurés. La majorité des cas de complications infectieuses impliquait *B. longum*.

A ce jour, aucun cas clinique d'endocardite impliquant la consommation de probiotiques contenant *Bifidobacterium* spp. n'a été retrouvé dans la littérature.

Le score extrinsèque pour ce composant est donc B0⁷.

3.3.3. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

À ce jour, aucun autre cas d'endocardite susceptible d'être lié à la consommation de probiotiques n'a été rapporté en nutrivigilance.

3.4. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement d'endocardite à *Lactobacillus* spp. présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital. Cet effet indésirable, observé chez une femme sévèrement dénutrie, atteinte d'une insuffisance mitrale non décompensée et d'un trouble fonctionnel de l'intestin, est très vraisemblablement imputable à la consommation chronique de compléments alimentaires contenant des *Lactobacillus*.

⁵ Trois des cinq cas n'ont pas été identifiés dans la revue de Costa *et al.* (2018).

⁶ Le score extrinsèque s'échelonne de B0 à B2. Un score B2 correspond à un effet bien documenté.

⁷ Un score B0 correspond à un effet non documenté.

Le GT et le CES souhaitent attirer l'attention sur la survenue possible de complications infectieuses, parfois sévères, lors de la consommation de compléments alimentaires contenant des souches bactérienne dites « probiotiques » chez des populations à risques (par exemple présentant une valvulopathie, une dénutrition, une immunosuppression...). Chez ces sujets, la consommation de ces produits doit donc être encadrée.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence a reçu un signalement d'endocardite présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant la consommation chronique, par une femme dénutrie, atteinte d'une valvulopathie et d'un trouble fonctionnel de l'intestin, de deux compléments alimentaires contenant des probiotiques. L'imputabilité de ces compléments alimentaires dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable. D'autres signalements d'endocardite impliquant la consommation de probiotiques contenant des Lactobacilles (sous forme de compléments alimentaires ou de produits laitiers) sont décrits dans la littérature. Ces cas d'endocardite surviennent chez des personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risques tels que la présence chez le patient d'une valvulopathie, d'une immunosuppression ou la réalisation d'un acte dentaire.

Pour les cas d'endocardite, ou d'autres complications infectieuses, pour lesquels une consommation de probiotiques est mise en évidence, l'Agence recommande qu'une caractérisation moléculaire poussée des souches suspectées d'être responsables de l'infection soit effectuée afin de la comparer avec celles présentes dans les probiotiques consommés et de déterminer la source de l'infection.

De manière générale, l'Agence conseille aux consommateurs :

- de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un complément alimentaire ;
- de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
- d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, diététicien...) ;
- d'être très vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
- d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet, salles de sport...) et sans conseil individualisé.

L'Agence rappelle aux professionnels de santé l'importance de leur implication en tant que déclarants pour transmettre des cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires et les invite à les déclarer au dispositif de nutrivigilance.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Endocardite, probiotique, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.
Endocarditis, probiotic, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2019. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 15 p.
- Cannon, J. P., T. A. Lee, J. T. Bolanos, et L. H. Danziger. 2005. "Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: A retrospective review of over 200 cases." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 24 (1):31-40. doi: 10.1007/s10096-004-1253-y.
- Costa, R. L., J. Moreira, A. Lorenzo, et C. C. Lamas. 2018. "Infectious complications following probiotic ingestion: A potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 18 (1). doi: 10.1186/s12906-018-2394-3.
- Gouriet, F., M. Million, M. Henri, P. E. Fournier, et D. Raoult. 2012. "*Lactobacillus rhamnosus* bacteremia: An emerging clinical entity." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 31 (9):2469-2480. doi: 10.1007/s10096-012-1599-5.
- Recio, R., F. Chaves, C. A. Reyes, et M. Á Orellana. 2017. "Infective endocarditis due to *Lactobacillus rhamnosus*: Risks of probiotic consumption in a patient with structural heart disease." *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 35 (9):609-610. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.004.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » – 2018-2021

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

Membres

Mme Catherine ATLAN – Chef de service (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine interne

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Nicolas DANEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

M. Michel GERSON – Praticien attaché – Spécialité : endocrinologie, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PUPH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

M. Pascal PLAN – Médecin remplaçant – Spécialité : médecine générale, gériatrie, soins palliatifs

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Claude SICHEL – Retraité, Médecin généraliste – Spécialité : médecine générale

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Bécère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRA, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques