



**HAL**  
open science

# L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé

Victor Hauguel

► **To cite this version:**

Victor Hauguel. L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03161018

**HAL Id: dumas-03161018**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03161018>**

Submitted on 5 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°23

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement**

Par Victor HAUGUEL  
Né(e) le 8 Novembre 1993 à Blois

Le 15 Février 2021

**L'avenir du marché des probiotiques  
dans le domaine de la santé**

Sous la direction de Monsieur Philippe GORRY

Membres du jury :

<b>Madame BERQUE – BESTEL Isabelle</b> , Professeur en pharmacie, Responsable de la filière industrie de l'Université de Bordeaux	Présidente
<b>Monsieur GORRY Philippe</b> , Maître de Conférence-Praticien Hospitalier Docteur en médecine, Docteur en Sciences	Directeur
<b>Madame PULON Céline</b> , Docteur en Pharmacie, Enseignant contractuel, Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutique de l'Université de Bordeaux	Rapporteur
<b>Monsieur ELUSTUNDO Frédéric</b> , Directeur des opérations Ysopia Bioscience Docteur en Science	Membre

## Remerciements

À mon directeur de thèse, Monsieur Philippe Gorry, pour ses conseils et son avis éclairé sur mon travail.

Aux autres membres du jury, Madame Berque-Bestel, Madame Pulon et Monsieur Elustondo, qui m'ont fait l'honneur de s'intéresser à mon travail.

À ma famille pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont témoignés tout au long de mes études.

À mes amis rencontrés pendant mon master, mes études de pharmacie et au lycée qui ont toujours été présents pour moi, qui m'ont accompagné pendant toutes ces étapes de vie.

## Table des matières

1	Liste des figures .....	5
2	Liste des tableaux .....	6
3	Liste des abréviations .....	7
4	Introduction : .....	9
5	État des connaissances .....	12
5.1	Frise chronologique .....	12
5.2	Etat des connaissances scientifiques .....	15
5.3	Cadre réglementaire .....	20
5.3.1	Le complément alimentaire .....	21
5.3.2	Le médicament .....	22
5.4	Distinction entre les différents médicaments microbiotiques .....	23
5.4.1	La transplantation de microbiote fécal .....	23
5.4.2	Le consortium .....	26
5.4.3	Les produits biothérapeutiques vivants .....	27
5.4.4	Les probiotiques de nouvelle génération .....	28
5.4.5	La phagothérapie .....	30
5.4.6	Les psychobiotiques .....	30
5.5	Les probiotiques dans la littérature .....	31
5.5.1	Analyse bibliométrique .....	31
5.5.2	Analyse de la presse .....	35
5.6	Présentation de laboratoires présents sur le marché des probiotiques .....	36
5.6.1	Le laboratoire Pileje .....	36
5.6.2	Le laboratoire Biocodex .....	38
5.6.3	Ysopia Bioscience .....	38
6	Objectifs du travail .....	40
7	Méthodes d'analyse du marché .....	41
7.1	Entretien semi directif .....	41
7.2	Outils d'analyse marketing stratégique .....	44
8	Analyse du marché des probiotiques .....	46
8.1	Analyse de PESTEL .....	46
8.1.1	Dimension politique .....	46
8.1.2	Dimension économique .....	47
8.1.3	Dimension sociétale .....	51

8.1.4	Dimension technologique.....	54
8.1.5	Dimension écologique.....	56
8.1.6	Dimension législatif.....	57
8.2	Analyse des Forces de Porter.....	64
8.2.1	Pouvoir de négociation des fournisseurs.....	64
8.2.2	Pouvoir de négociation des clients.....	65
8.2.3	Nouveaux entrants.....	67
8.2.4	Produits de substitution.....	67
8.2.5	État de la concurrence.....	68
8.3	Analyse AFOM (Atouts, Faiblesses, Opportunités, Menaces).....	71
8.3.1	Atouts.....	71
8.3.2	Faiblesses.....	71
8.3.3	Opportunités.....	72
8.3.4	Menaces.....	74
8.4	Analyse Matrice BCG.....	76
8.5	Discussion des résultats de l'analyse du marché.....	78
8.6	Perspectives pour les professionnels du secteur des probiotiques.....	81
9	Conclusion.....	83
	<b>Annexes</b> .....	90
	Annexe 1 : Compléments alimentaires à base de probiotique.....	90

## 1 Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Frise chronologique des événements importants pour le marché des probiotiques.....	13
<b>Figure 2</b> : Tableau de différenciation entre un complément alimentaire à base de probiotiques et un produit biothérapeutique vivant .....	20
<b>Figure 3</b> : Complexité des médicaments microbiotiques en fonction de la composition .....	23
<b>Figure 4</b> : Nombre de communiqués de presse contenant le terme "probiotique" entre 1998 et 2019.....	35
<b>Figure 5</b> : Etape de développement des produits biothérapeutiques vivants d'Ysopia Bioscience .....	39
<b>Figure 6</b> : Consommation de compléments alimentaires probiotiques dans le monde en 2017.....	47
<b>Figure 7</b> : Part de marché des probiotiques en Europe et en valeur en 2017 .....	48
<b>Figure 8</b> : Valeur en Dollars (US) des principaux marchés de probiotiques à travers le monde en 2017.....	49
<b>Figure 9</b> : Données marché des probiotiques à mars 2019 suivant différents segments .....	50
<b>Figure 10</b> : Service Biopredix de la société Cerballiance.....	52
<b>Figure 11</b> : Classement des principaux déposants de brevets avec le terme « probiotique ».....	55
<b>Figure 12</b> : Hexagone sectoriel développé en fonction des données PESTEL du marché des probiotiques.....	62
<b>Figure 13</b> : Segmentation du marché des probiotique entre les 10 premières firmes .....	68
<b>Figure 14</b> : Analyse des Forces de Porter avec les exemples du marché des probiotiques.....	70
<b>Figure 15</b> : Explication de la complexité des interactions en fonction de l'écosystème .....	72
<b>Figure 16</b> : Sphères thérapeutiques développées en fonction du temps .....	73
<b>Figure 17</b> : Etude du marché des probiotique avec une analyse matrice BCG.....	77

## 2 Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Principales espèces microbiennes commercialisées comme probiotiques .....	18
<b>Tableau 2</b> : Tableau des principaux médicaments microbiotiques en développement .....	29
<b>Tableau 3</b> : Top 10 mondial des centres de recherches par nombre de publications entre 2015 et aujourd'hui dans le domaine des probiotiques.....	33
<b>Tableau 4</b> : Top 10 des auteurs par nombre de publications entre 2015 et aujourd'hui dans le domaine des probiotiques.....	34
<b>Tableau 5</b> : Questionnaire utilisé lors des entretiens semi-dirigés .....	43
<b>Tableau 6</b> : Classement des marchés nationaux des probiotiques en 2017 .....	48
<b>Tableau 7</b> : Etude du marché des probiotiques par une analyse AFOM.....	75

### 3 Liste des abréviations

AFOM : Atouts, Faiblesses, Opportunités, Menaces

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASIPP : Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques

BCG : Boston Consulting Group

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

CSP+ : Catégorie Socio-Professionnelle favorisée

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EFSA : European Food Safety Authority

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

FMT : Faecal Microbiota Transferts

GRAS : Generally Recognized As Safe

ICD : Infection *Clostridium Difficile*

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPA : International Probiotics Association

KOL : *Key Opinion Leader* (Professionnel d'influence)

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LPB : Live Biotherapeutics Products

MMP : Microbiotic Medicinal Products

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUAA : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

OTC : Over The Counter

PESTEL : Politique, Economique, Sociologique, Technologique, Environnemental, Législatif

PME : Petite et Moyenne Entreprise

QPS : Qualified Presumption of Safety

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

TPE : Très Petite Entreprise

UE : Union Européenne

VMT : Vaginal Microbiota transplantation

## 4 Introduction :

A l'aube du XXème siècle, une idée prend de l'ampleur : les bactéries pourraient aider le corps humain, en le protégeant de certains virus ou d'autres bactéries. En effet, certaines populations caucasiennes auraient une durée de vie exceptionnelle grâce à la consommation quotidienne de produits fermentés (Kéfir, yaourt...). Mais une autre découverte met cette idée de côté : la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928. La pénicilline est une substance sécrétée par certains champignons et qui possède une activité bactéricide. Cette découverte marque alors une nouvelle ère dans l'éradication de certaines infections : l'ère des antibiotiques. Les bactéries deviennent par conséquent notre ennemi, il est préconisé de s'en débarrasser par tous les moyens.

C'est au début des années 2000, avec l'utilisation du séquençage génomique que des chercheurs vont décrypter pour la première fois notre génome (Weissenbach J., 2016). Cette technique va aider les chercheurs à connaître le rôle de nos gènes dans certaines maladies. Or, certains gènes retrouvés par ce séquençage n'appartiennent pas à nos cellules mais aux bactéries que nous portons, le concept de probiotique ressurgit. En effet, plus de la moitié de l'ADN de notre corps appartiendrait à des bactéries qui vivent sur différentes parties de notre corps (LEEM (page consultée le 07/07/2020). Le microbiote - Santé 2030 [pdf]). Toutes ces bactéries forment notre microbiote. D'après Rafael Soares Correa de Souza, président de *Microbiome Team* au sein du *Genomics for Climate Change Research Center de São Paulo* : « *Le microbiote est une communauté de microorganismes dans un environnement donné (bureau, plantes, peau, intestins)* ». Il oppose cette définition à celle du microbiome, qui est selon lui « *un microbiote auquel vous ajoutez des fonctions qui ont une action sur leur environnement* ». L'être humain est vu alors comme indissociable de ses bactéries, il ne peut pas vivre sans.

Des études récentes mettent en avant le lien fort existant entre certaines maladies (psychiatriques, intestinales, hormonales et immunitaires) et la présence d'une flore intestinale<sup>1</sup> qui leur est propre (Proctor C *et al.*, 2017).

---

<sup>1</sup> La flore intestinale, aussi appelée microflore intestinale ou microbiote intestinal, est un ensemble de micro-organismes qui loge au niveau des intestins. Non pathogènes, ces micro-organismes jouent un rôle essentiel dans la digestion et la défense de l'organisme (Cammarota G *et al.* Gut 2017)

Forts de ce constat, les industriels ont développé des produits contenant des bactéries vivantes connues pour avoir des effets sur l'organisme : les probiotiques.

Il n'existe pas de définition « officielle » de ce qu'est un probiotique, ni en France, ni au niveau européen. La définition 2001 ONUAA/OMS de probiotiques est la suivante : « *micro-organismes vivants qui, lorsque administrés en quantité adéquate, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte* » (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture/Organisation Mondiale de la Santé, 2001). Les probiotiques peuvent être associés à des prébiotiques (substrats sélectivement utilisés par les microorganismes conférant à un bénéfice pour la santé de l'hôte) afin d'aider la prolifération de bactéries probiotiques dans l'environnement intestinal. Selon l'Association Scientifique Internationale des Probiotiques et Prébiotiques, en dessous de 3 grammes par jour, un substrat ne peut pas être considéré comme prébiotique (Gibson et al., 2017). L'association de probiotiques et de prébiotiques est dite symbiotique.

Lors de leur cycle de vie ou de leur destruction, les micro-organismes probiotiques excrètent des métabolites actifs, qui ont aussi été étudiés et nommés postbiotiques. Ces métabolites ont une action positive sur le patient en imitant le mécanisme d'action des probiotiques (Żółkiewicz J et al., 2020). Les prébiotiques et les postbiotiques sont des alternatives aux probiotiques sans risques potentiels liés à l'administration de microbes vivants. Néanmoins, d'autres essais contrôlés randomisés doivent être effectués afin d'en établir la sécurité et l'efficacité.

Le marché des probiotiques est en pleine expansion à l'heure actuelle (222 millions d'euros en 2019, croissance de 3,1% selon Pharmatrend Pharmaone), du fait de la prise de conscience par la population sur le bienfait des bactéries pour soigner certaines pathologies. L'utilisation croissante de médecines alternatives (médecines « douces », phytothérapie, aromathérapie...) contribue également à cette expansion.

Les probiotiques ont commencé à apparaître sur le marché officinal à partir des années 2010, on les retrouve principalement sous forme de compléments alimentaires<sup>2</sup> dans les rayons.

---

<sup>2</sup> « Les 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... ». (Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006).

En parallèle du développement de compléments alimentaires à base de probiotiques, des études sont menées pour le développement de thérapies et de médicaments à base de probiotiques.

Selon Pharmabiotic Research Institute, ce sont de nouveaux produits pharmaceutiques, issus d'une meilleure compréhension de l'interaction entre les microbiotes et leur hôte. Ils peuvent inclure tout médicament contenant des fragments (vivants, morts ou des combinaisons de ceux-ci), de composants du microbiome (c'est-à-dire bactéries, levures, phages, etc.) dans le but de prévenir ou de traiter des maladies humaines par un mode d'action pharmacologique, microbiologique, neurologique, immunologique ou métabolique, ou faire un diagnostic médical. On les retrouve dans la littérature sous la dénomination de médicaments microbiotiques (ou *Microbiotic Medicinal Products*, MMP).

Les médicaments microbiotiques sont un éventail de produits médicamenteux / thérapeutiques qui comprennent comme substances actives un ou plusieurs composants vivants, morts ou fragmentés du microbiome tels que les produits biothérapeutiques vivants (ou *Live Biotherapeutics Products*, LPB) ou les transferts de microbiotes fécaux (ou *Faecal Microbiota Transfers*, FMT) (Cordailat-Simmons *et al.*, 2020).

Le secteur des probiotiques est un secteur en pleine expansion, avec des innovations importantes et qui pourraient avoir un rôle important à jouer ces prochaines années sur le marché de la santé. Cette thèse a pour but de rassembler les publications pertinentes complétées par des données du marché et des entretiens avec des acteurs du secteur des probiotiques. L'analyse de ces données, nous permettra de comprendre le marché, son environnement, ses freins et ses opportunités afin d'avoir une vision globale du marché actuel et de son avenir.

Ce travail, sera articulé autour des questions suivantes :

**Quel est l'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé ?**

Comment est voué à évoluer l'intérêt porté aux probiotiques ? Quelles avancées scientifiques, techniques et réglementaires sont attendues ? Comment les institutions et la législation vont permettre l'encadrement de ces produits ?

## 5 État des connaissances

### 5.1 Frise chronologique

Les premiers traités médicaux qui impliquent un transfert fécal remontent au IV<sup>ème</sup> siècle après J.C en Chine (Zhang F *et al.*, 2012). Il faut attendre le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour voir les premières études scientifiques sur les probiotiques. Les premières observations de bactéries bénéfiques ont été faites par Elie Metchnikoff en 1905. Selon lui, la raison de l'augmentation de la longévité dans la population bulgare était due aux lactobacilles utilisés pour produire un yaourt couramment consommé dans cette région et non au yaourt lui-même (Metchnikoff E. 1908).

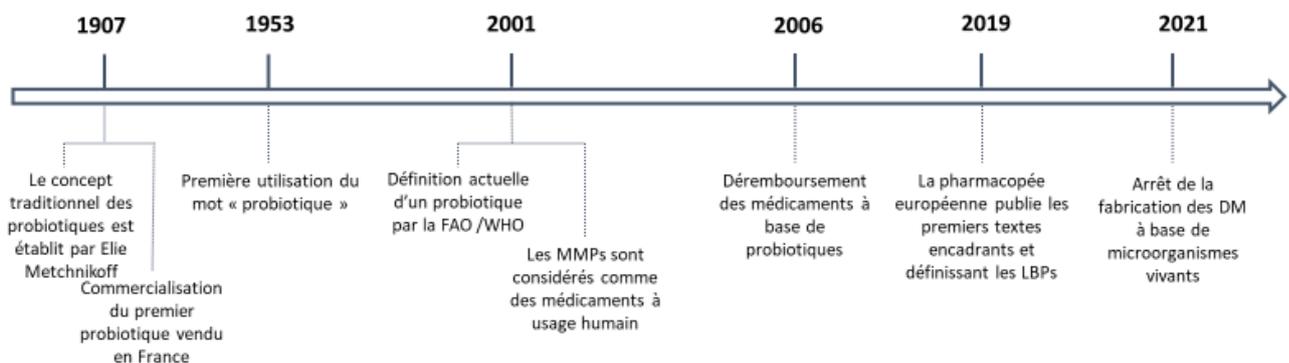
Par ses recherches, il découvre que l'ingestion de bactéries lactiques pourrait contrecarrer les effets des microbes néfastes au niveau intestinal. De ces études, Metchnikoff établit en 1907 le concept traditionnel des probiotiques. Pour arriver à cette affirmation, il s'est inspiré des recherches d'Henry Tissier de l'Institut Pasteur. Ce dernier avait isolé des bactéries (maintenant appelées *Bifidobacterium bifidum*) contenues dans les matières fécales de nourrissons en bonne santé et allaités. À la suite de ses observations, il a recommandé de donner ces bactéries aux bébés souffrant de diarrhée (Tissier, 1900).

Mais la première utilisation du mot « probiotique » date de 1953. Elle est attribuée à un médecin allemand, Werner Kollath, théoricien des bienfaits des aliments non transformés. Le terme désigne alors les substances actives qui sont essentielles pour un développement sain (Park YW, 2009).

Un an plus tard, Ferdinand Vergin, contextualise le concept de probiotique par rapport aux antibiotiques : « Une alimentation riche en probiotiques permet de restaurer le déséquilibre microbien provoqué par les antibiotiques » (Vasiljevic T & Shah NP, 2008).

En 1965, deux vétérinaires donnent une définition plus générale des probiotiques. Ils utilisent le mot « probiotic » dans le titre d'un article publié dans Science : « Probiotics : growth-promoting factors produced by microorganisms ». Ils expliquent qu'il s'agit de substances sécrétées par un organisme capable de stimuler la croissance d'un autre organisme (Lilly DM & Stillwell RH, 1965). Fuller en 1989 donne une autre définition du probiotique : « microbe vivant utilisé dans la supplémentation alimentaire animale apportant un bénéfice à l'hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal ».

L'OMS tranche finalement en 2001 en donnant la définition actuelle d'un probiotique « micro-organismes vivants qui, lorsque administrés en quantité adéquate, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte » ((Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture/Organisation Mondiale de la Santé, 2001). En 2014, l'Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques (ASIPP), un organisme scientifique indépendant, propose une mise à jour de la définition de l'OMS : « Microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte » (Hill C *et al.*, 2014). Même si elle n'a pas été validée au niveau réglementaire, on retrouve cette définition dans de nombreuses publications (2071 publications dans la base de données Scopus).



**Figure 1 :** Frise chronologique des événements importants pour le marché des probiotiques

La première commercialisation en France de probiotiques date de 1910. En effet, le docteur Pierre Boucard découvre peu de temps avant la souche *Lactobacillus LB* qui a des vertus antidiarrhéiques. Il la commercialise sous le nom Lactéol®.

La levure *Saccharomyces boulardii*, quant à elle, aussi reconnue pour ses vertus antidiarrhéiques est découverte en 1923 par Henri Boulard.

La souche sera commercialisée en 1961 en tant que médicament (l'Ultra-levure®) par le laboratoire Biocodex. Ultra-levure® et Lactéol® seront remboursés jusqu'en 2006, année où tous les médicaments à base de probiotiques ne sont plus pris en charge par la sécurité sociale.

C'est au début du XXI<sup>ème</sup> siècle que la réglementation autour des probiotiques se précise. Depuis Novembre 2001 les MMP sont considérés comme des médicaments à usage humain (DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Amendé par la Directive 2004/27/EC). Puis en 2010, pour aider réglementairement les entreprises qui développent des médicaments à base de probiotiques, le Probiotal Research Institute (PRI), est créé. C'est une association dédiée à l'identification et à la clarification des défis réglementaires et scientifiques auxquels sont confrontées les entreprises voulant développer des médicaments microbiotiques en Europe.

Le premier guide d'essais clinique de produits biothérapeutiques vivants ou « Live Biotherapeutic Product » (LBP) date de 2012. Il a été mis en place pour les Etats-Unis par la FDA. Il faudra attendre avril 2019 pour que la pharmacopée européenne publie les premiers textes encadrants et définissant les LBP afin de mettre en place des exigences sur la qualité de production des produits afin de protéger la santé et la sécurité des patients européens. Elle publie en même temps une méthode pour l'énumération des contaminants microbiens et la détermination des limites acceptables. La dernière réglementation européenne à entrer en vigueur sera celle de mai 2021.

A cette date, il doit y avoir un arrêt de la fabrication des produits à base de microorganismes vivants avec une action immunologique, métabolique ou pharmacologique enregistrés comme dispositif médical (RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux). Les dispositifs médicaux déjà existant doivent devenir des compléments alimentaires ou déposer une demande d'AMM afin d'être considérés comme des médicaments microbiotiques.

## 5.2 Etat des connaissances scientifiques

Au cours de la dernière décennie, plusieurs projets à grande échelle ont étudié le microbiote d'une variété de niches, comme celui de la peau, de la voie orale, de la voie vaginale et celui des cavités nasales (Segata N *et al.*,2012). Bien que certains microbiotes soient facile d'accès, le tractus gastro-intestinal reste un microbiote difficile à échantillonner et à décrire.

Actuellement, la majorité de la recherche se concentre sur le microbiote intestinal, c'est à cet endroit que la densité et le nombre de bactéries trouvées sont les plus importants. La plupart des données proviennent d'échantillons fécaux et de biopsies de muqueuses. Les échantillons fécaux frais restent faciles à obtenir mais les informations obtenues ne représentent pas une image complète du microbiote intestinal. On sait que l'intestin grêle contient une quantité importante et variée de souches, ce qui est moins le cas au niveau du côlon (Zoetendal EG *et al.*, 2012). Le microbiote au niveau du colon s'occupe de la dégradation de glucides complexes indigestes alors que celui de l'intestin grêle doit permettre une absorption rapide des glucides à chaînes courtes même lorsqu'il est en contact avec des fortes quantités de nutriments. Les matières fécales exonérées ne permettent pas d'avoir une image exacte de la composition du microbiote au niveau du tractus gastro-intestinal car il contient de nombreuses bactéries anaérobies qui ne survivent pas en dehors du tractus. Les selles nous donnent uniquement un aperçu de la diversité au niveau du gros intestin.

Compte tenu des limites évoquées, le tube digestif est souvent vu comme un système comprenant principalement deux phyla : les Firmicutes (composés principalement de Gram-positif *clostridia*) et les Bacteroidetes (principalement constitués de bactéries à Gram-négatif telles que l'espèce *Bacteroides fragilis*). Or, on retrouve aussi dans le tube digestif des bactéries d'au moins dix autres phyla qui peuvent également avoir des contributions fonctionnelles importantes pour le tractus (Arumugam M *et al.*, 2011). Les recherches sur le microbiote se sont surtout axées sur les bactéries présentes et peu sur la composante virale (ou virome) et les micro-eucaryotes (protozoaires et champignons) qui sont aussi présents dans le microbiote.

Lorsque le microbiote intestinal de cohortes relativement importantes (plus de 100 patients) est analysé, on peut voir que le ratio Firmicutes / Bacteroidetes n'est pas le même chez tous les individus (Zoetendal EG *et al.*, 2008). Actuellement, nous ne connaissons pas les concentrations optimales de chaque phylum pour l'organisme. Même un important changement dans la concentration relative d'un groupe d'organismes se traduit par un changement modeste du nombre de bactéries présentes dans le tractus intestinal. Pourtant, il est prouvé que l'épuisement d'une seule espèce, par exemple, *Faecalibacterium prausnitzii*, appartenant au phylum des Firmicutes, a été associé aux maladies inflammatoires de l'intestin (Sokol H *et al.*, 2009).

Nous savons que le microbiote intestinal est essentiel au fonctionnement et au développement de l'hôte mais nous ne connaissons pas les espèces qui sont indispensables. Il est possible que la fonction du microbiote soit plus importante que n'importe quel membre individuel de la communauté. Une espèce peut avoir un rôle différent (pathogène ou probiotique) suivant sa concentration dans le microbiote. Comme l'espèce *Escherichia coli* qui est associée aux maladies inflammatoires de l'intestin et au cancer colorectal alors qu'une souche d'*E. coli* est utilisée comme probiotique (Bonnet M *et al.*, 2014).

Sur le plan taxonomique, les bactéries sont classées par phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Seuls quelques phyla sont présents dans le tractus intestinal, et ils représentent plus de 160 espèces (Laterza L *et al.*, 2016). Les phyla microbiens intestinaux dominants sont les Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia. Les deux phyla Firmicutes et Bacteroidetes représentent la grande majorité du microbiote intestinal humain (Arumugam M. *et al.*, 2011). Le phylum Firmicutes est composé de plus de 200 genres différents tels que *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* et *Ruminococcus*. Les genres *Clostridium* représentent à eux seuls 95% des phyla Firmicutes. Quant aux Bacteroidetes, ils se composent de genres prédominants tels que *Bacteroides* et *Prevotella* (Rajilic-Stojanovic M *et al.*, 2014). Même si le nombre d'espèces identiques entre des personnes non apparentées est faible, les fonctions développées par ces espèces semblent être proches. Cette observation nous amène à conclure que la fonction est plus importante que l'identité de l'espèce qui la fournit (Marchesi JR *et al.*, 2015).

Pourtant, les différences retrouvées dans le microbiote intestinal peuvent avoir de l'importance, car elles peuvent entraîner des différences dans l'efficacité d'une fonction. Par exemple, la capacité de synthétiser des Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC) se trouve chez tous les humains, mais les quantités produites peuvent varier d'un individu à l'autre.

Les bactéries présentes dans le tractus digestif utilisent la fermentation des glucides et des protéides afin d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance. Cette fermentation entraîne la production d'une diversité de nutriments qui seront absorbés et utilisés par l'hôte (Diether NE et al., 2019). La fermentation des glucides est une activité essentielle au microbiote intestinal humain. Les espèces de bactéries intestinales dominantes et répandues, y compris celles qui produisent des Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC), semblent jouer un rôle important dans la dégradation initiale des polysaccharides complexes dérivés des végétaux (Flint HJ et al., 2012).

Ces souches collaborent avec des espèces spécialisées dans la fermentation des oligosaccharides (ex : *Bifidobactéries*), pour libérer les AGCC et des gaz qui seront également utilisés comme sources de carbone et d'énergie par d'autres bactéries plus spécialisées (Ze X et al., 2013). La transformation de chaînes carbonées complexes non digérées contenues dans l'alimentation en acides gras à chaînes courtes permet d'alimenter les communautés microbiennes ainsi que l'hôte. Il est important de noter que 10% de nos besoins énergétiques quotidiens proviennent de la fermentation intestinale (Marchesi JR et al., 2015). Le butyrate et le propionate aident au bon fonctionnement de l'intestin et du système immunitaire, l'acétate quant à lui est utilisée pour la lipogénèse et la gluconéogénèse (Macfarlane GT et al., 2011). On a découvert récemment que ces métabolites bactériens assurent la communication entre le microbiote commensal et le système immunitaire, régulant l'équilibre entre les mécanismes pro et anti-inflammatoires (modulation de la réponse immunitaire, aide à la résolution de l'inflammation, régulation de l'inflammation au niveau des tissus adipeux) (Arpaia N et al., 2013). Dans le côlon, la majorité de cette fermentation des glucides se produit dans le côlon proximal, principalement pour les personnes suivant un régime occidental (riche en glucides). Lorsque les glucides s'épuisent à mesure que le digestat se déplace distalement, le microbiote intestinal métabolise d'autres substrats, notamment protéines ou acides aminés. La fermentation d'acides aminés, en plus de libérer des AGCC bénéfiques, produit une gamme de composés nocifs.

Certains d'entre eux peuvent jouer un rôle dans les maladies intestinales comme le cancer du côlon ou les maladies inflammatoires de l'intestin.

Des études sur des modèles animaux et *in vitro* montrent que des composés comme l'ammoniac, les phénols, le *p*-crésol, certaines amines et le sulfure d'hydrogène jouent un rôle important dans le début ou la progression de la perméabilité intestinale, de l'inflammation et le développement de cancers (Windey K *et al.*, 2012).

D'autres études montrent que la consommation de fibres alimentaires ou une alimentation à base de végétaux semblent diminuer ces risques. Ces études mettent en évidence l'importance de maintenir la fermentation des fibres dans le microbiote intestinal (Tang WH *et al.*, 2013).

Il est difficile de connaître précisément le nombre de souches probiotiques commercialisées aujourd'hui dans le monde. Une publication en 2015 estime qu'il existait plus de 90 souches probiotiques différentes commercialisées aux Etats-Unis, 65 au Japon et 31 en Nouvelle-Zélande (McFarland LV, 2015).

Les bactéries lactiques sont très représentées parmi les probiotiques présents sur le marché (Tableau 1). Gram positif, anaérobies préférentielles mais aéro-tolérantes, acido-tolérantes, capables de fermenter les sucres en acide lactique, les bactéries lactiques colonisent différentes niches écologiques du corps humain, incluant le tractus gastro-intestinal, mais elles y sont généralement minoritaires.

Elles sont utilisées par l'Homme depuis le néolithique pour fermenter des aliments et ainsi améliorer leur conservation, leur digestibilité et leur goût.

Type <i>Lactobacillus</i>	Type <i>Bifidobacterium</i>	Autres Bactéries lactiques	Autres Microorganismes
<i>L. acidophilus</i> <sup>(a)</sup>	<i>B. adolescentis</i> <sup>(a)</sup>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus clausii</i> <sup>(a)</sup>
<i>L. amylovorus</i> <sup>(b)</sup>	<i>B. animalis</i> <sup>(a)</sup>	<i>faecium</i> <sup>(a)</sup>	<i>Escherichia coli</i>
<i>L. casei</i> <sup>(a),(b)</sup>	<i>B. bifidum</i> <sup>(a)</sup>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Nissle 1917</i> <sup>(a)</sup>
<i>L. gasseri</i> <sup>(a)</sup>	<i>B. breve</i> <sup>(b)</sup>	<sup>(b)</sup>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. helveticus</i> <sup>(a)</sup>	<i>B. infantis</i> <sup>(a)</sup>	<i>Streptococcus</i>	<i>cerevisiae</i>
<i>L. johnsonii</i> <sup>(b)</sup>	<i>B. longum</i> <sup>(a)</sup>	<i>thermophilus</i> <sup>(a)</sup>	<i>(boulardi)</i> <sup>(a)</sup>
<i>L. pentosus</i> <sup>(b)</sup>			
<i>L. plantarum</i> <sup>(b)</sup>			
<i>L. reuteri</i> <sup>(a)</sup>			
<i>L. rhamnosus</i> <sup>(a),(b)</sup>			

**Tableau 1** : Principales espèces microbiennes commercialisées comme probiotiques

(Microorganisme retrouvé principalement <sup>(a)</sup> dans des compléments alimentaires ; <sup>(b)</sup> comme additifs alimentaires)

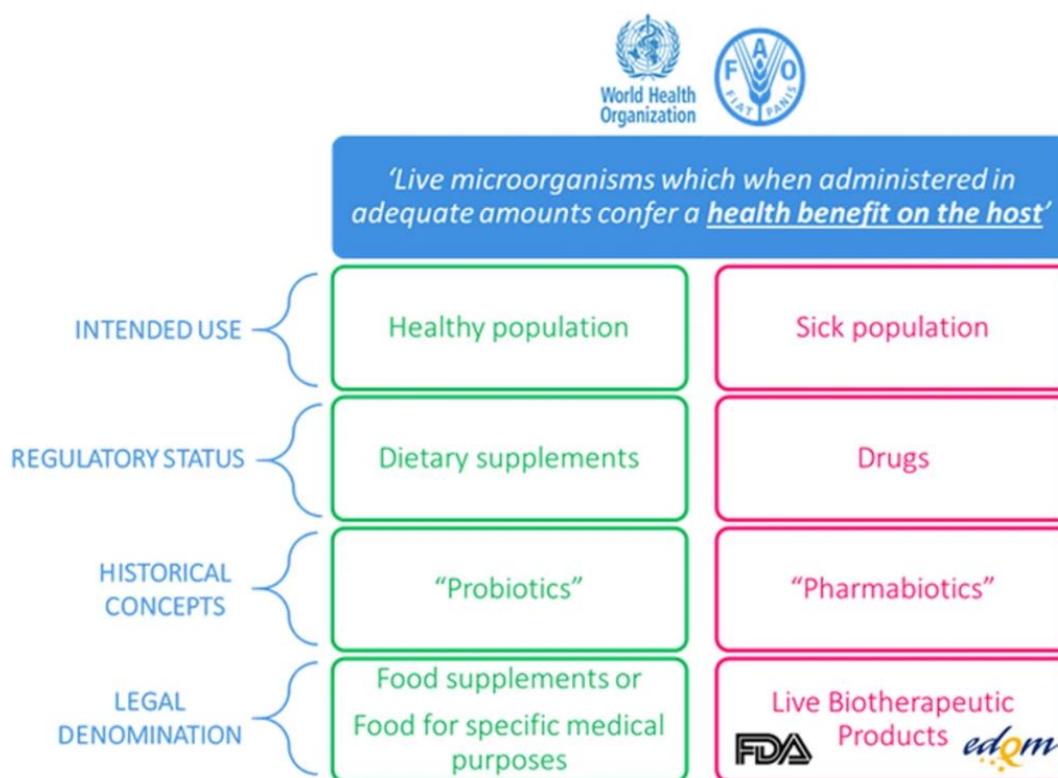
Les membres du genre *Bifidobacterium* sont considérés comme des bactéries lactiques mais présentent certaines particularités. Elles appartiennent au phylum Actinobacteria tandis que les lactobacilles sont des Firmicutes. Elles présentent un taux de paires de bases G-C dans leur ADN supérieur à 50%.

Les Bifidobactéries font partie des bactéries dominantes du côlon humain, notamment lors de la phase de développement du microbiote chez les nouveau-nés nourris au sein (Johnson BR & Klaenhammer TR, 2014).

Les bactéries du genre *Enterococcus* sont controversées en tant que probiotique, en raison de la pathogénicité pour l'Homme de certaines souches (Vasiljevic T & Shah NP, 2008).

Dans les probiotiques non producteurs d'acide lactique, on peut citer certains *Bacillus* qui ont la particularité de sporuler lorsque les conditions environnementales sont stressantes, des bactéries Gram négatif, certains *E. coli* par exemple, et des levures du genre *Saccharomyces*.

### 5.3 Cadre réglementaire



**Figure 2 :** Tableau de différenciation entre un complément alimentaire à base de probiotiques et un produit biothérapeutique vivant (Cordaillat-Simmons M, et al., 2020)

En 2001, un groupe d'experts de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (ONUAA) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini les « probiotiques » comme étant des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage sanitaire à l'hôte » (ONUAA, 2006).

Sur le plan réglementaire, cette définition peut convenir pour couvrir à la fois un aliment ou un complément alimentaire et un médicament, en fonction de l'usage prévu et de la population cible, comme expliqué ci-dessus. Pour le grand public, le terme probiotique est cependant le plus souvent lié à un aliment ou à un complément alimentaire et beaucoup moins souvent à un médicament. Dans un complément alimentaire, les souches sont souvent inactivées et donc non vivantes. Au vu de la profonde différence réglementaire susmentionnée, il est logique d'envisager une dénomination différente pour les produits pharmaceutiques contenant des micro-organismes vivants en tant que substances actives. La figure 2 illustre cela d'un point de vue historique et réglementaire.

Sur le marché des probiotiques, lorsque l'on veut développer un produit contenant des souches, on a le choix entre deux cadres réglementaires : celui du complément alimentaire ou celui du médicament.

### 5.3.1 Le complément alimentaire

La réglementation du statut des compléments alimentaires découle de la Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002. Dans cette directive, on donne la définition d'un complément alimentaire : « 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... ».

Cette directive européenne est transposée en droit français par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006. Dans ce décret il est stipulé qu'avant de mettre un produit sur le marché des compléments alimentaires, il est obligatoire de le déclarer auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Cette déclaration permet la facilitation des contrôles ainsi que la mise à jour des listes positives de plantes et de substances.

Dans cette déclaration, il est nécessaire de donner un étiquetage spécifique, des listes positives de plantes et d'autres substances utilisables dans les compléments alimentaires ainsi que les Doses Journalières Maximales pour les nutriments.

La commercialisation des compléments alimentaires n'exige pas d'autorisation de mise sur le marché, fondée sur une évaluation anticipée du produit.

Le laboratoire est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires de sécurité et d'information du consommateur en vigueur.

Pour le moment les allégations sur les probiotiques ne sont pas autorisées ou tolérées, le terme ne peut pas être utilisé dans les communications autour des compléments alimentaires à base de probiotiques.

### 5.3.2 Le médicament

Le cadre réglementaire européen autour des médicaments microbiotiques a débuté en 2018. La Commission de la Pharmacopée Européenne définit à cette époque des exigences de qualité pour les médicaments microbiotiques avec l'adoption de normes de qualité pour ces médicaments microbiotiques à usage humain :

- Une monographie générale sur la biothérapie vivante produits à usage humain (3053)
- Deux chapitres généraux :
  - Examen microbien des produits biothérapeutiques vivants : test de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36)
  - Examen microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : test pour un micro-organisme spécifié (2.6 .38)

Ces trois nouveaux textes seront publiés dans le Supplément 9.7 de la Pharmacopée Européenne et sont entrés en vigueur en avril 2019.

Les médicaments microbiotiques sont considérés comme des médicaments biologiques car les substances actives sont des micro-organismes vivants, qui sont des substances biologiques.

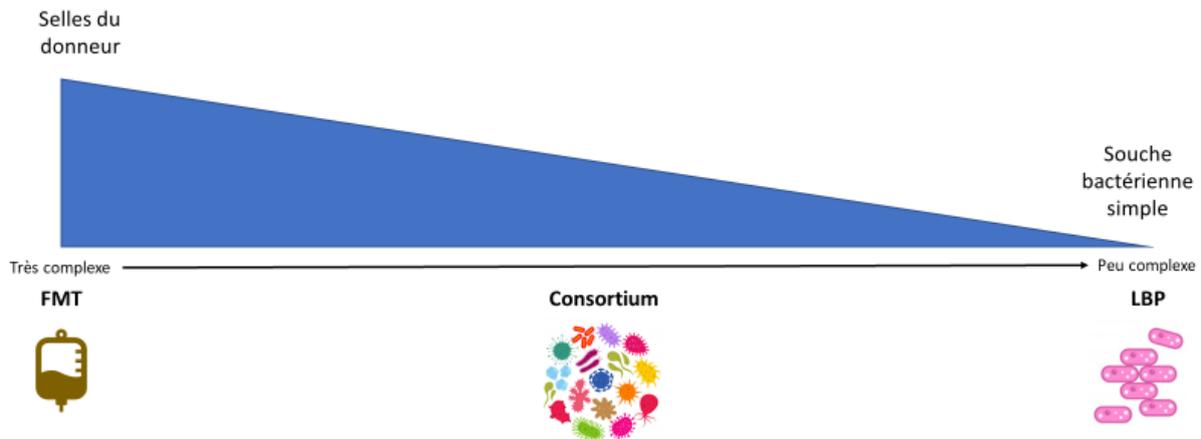
Pour le moment, les médicaments microbiotiques ne disposent pas d'une sous-catégorie ni d'un cadre règlementaire spécifique. À ce titre, ils doivent se conformer au cadre législatif et règlementaire des médicaments biologiques.

Par conséquent, en l'absence d'une réglementation spécifique, les industriels doivent s'appuyer sur les concepts réglementaires applicables et pertinents disponibles pour les sous-catégories de médicaments biologiques.

Même si leurs médicaments ne sont pas parfaitement dans le champ d'application de ces législations / lignes directrices spécifiques (par exemple, médicaments thérapeutiques, thérapies cellulaires, etc.), l'esprit de plusieurs de ces lignes directrices est souvent applicable et utile pour les médicaments microbiotiques (Cordailat-Simmons M *et al.*,2020).

## 5.4 Distinction entre les différents médicaments microbiotiques

Il existe plusieurs médicaments microbiotiques dits *Microbiotic Medicinal Products* (MMP) en développement. Ces MMP peuvent être développés à base de selles d'un donneur sain (Faecal Microbiota Transferts, FMT), d'un ensemble moins complexe de bactéries appelé « consortium » ou simplement un produit à base d'une ou deux souches (LBP).



**Figure 3** : Complexité des médicaments microbiotiques en fonction de la composition

### 5.4.1 La transplantation de microbiote fécal

L'antibiorésistance est l'une des problématiques majeures du 21<sup>ème</sup> siècle, il résulte de la prise non contrôlée d'antibiotiques, depuis leur découverte en 1928.

Dans un rapport publié en 2016 dans la revue sur les antibiorésistances (Review on Antimicrobial Resistance), il est fortement suggéré de mettre en place une politique contre ce fléau. On compte dans le monde depuis 2016, 700 000 décès par an causés par l'antibiorésistance et ce chiffre pourrait atteindre les 10 millions de morts par an dans le monde si rien n'est fait (O'Neill J, 2016).

En outre, selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2019), la résistance aux antibiotiques ajoute un surcoût de 20 milliards de dollars en coûts directs de santé aux États-Unis, et environ 35 milliards de dollars de perte de productivité par an.

Des traitements novateurs contre les bactéries multirésistantes sont en cours d'étude. La Transplantation de Microbiote Fécal ou « Faecal Microbiota Transfers » (FMT) est une procédure médicale qui est apparue comme une option de traitement efficace contre les infections au *Clostridium difficile* récidivantes (Sokol H et al., 2015).

La FMT consiste en l'introduction d'un filtrant fécal provenant des selles, d'un donneur sain sélectionné, dans le tube digestif d'un receveur afin de restaurer l'homéostasie de son microbiote intestinal.

Le microbiote fécal est un consortium hétérogène et complexe de micro-organismes (bactériens, virus et champignons), de cellules humaines et de substances alimentaires non digérées. Son efficacité pour traiter l'infection à *C. difficile* récidivante a été confirmée dans une méta-analyse récente. Son taux de réussite dépasse 90 % contre 30 % pour le traitement standard par vancomycine (Quraishi MN et al., 2017). L'infection intestinale au *C. difficile* est responsable de 30.000 décès par an aux Etats-Unis. Sa prise en charge représente un coût annuel de 6 milliards de dollars aux Etats-Unis et de 3 milliards d'euros en Europe (Borody TJ et al., 2015).

Dans ce contexte, le microbiote fécal administré est réglementé en tant que médicament dans plusieurs pays (l'Allemagne, le Canada, la France, les États-Unis, le Royaume-Uni et la Suisse). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) reconnaît la FMT comme médicament depuis 2016.

D'après les recommandations développées en 2017 par un groupe d'expert (Camarota G, et al., 2017), les étapes clés du processus sont :

- 1) Le dépistage des donneurs contre des maladies transmissibles au receveur telles que le virus HPV (*Human Papilloma Virus*) ou *Herpes Simplex Virus* (HSV). Le dépistage doit avoir lieu 21 jours maximum avant la FMT.
- 2) La collecte d'un don minimal de 50 g de selles doit se faire le jour de la FMT (6 heures maximum). Elles sont conservées à 4°C jusqu'à leur préparation.
- 3) La dilution du don avec une solution saline stérile (NaCl 0,9%) afin de récupérer un volume final entre 200 et 500 ml.

- 4) La préparation est filtrée à travers de la gaze afin de ne garder que les parties totalement digérées.
- 5) La préparation est administrée dans des seringues de 50-60 ml, qui pourront être raccordées à une sonde naso-duodénale ou un canal opérateur de coloscope. Elle est étiquetée comme préparation et porte le numéro d'ordonnancier ou le numéro de lot de la préparation. Lors du transport, la température ne doit pas excéder +8°C.
- 6) L'administration de la FMT peut se faire par 3 voies : lors d'un lavement, pendant une coloscopie ou via une sonde naso-duodénale. Il est nécessaire de garder des échantillons du donneur pendant au moins 3 ans à -80°C.

Il existe aussi des transferts du microbiote vaginal ou « vaginal microbiota transplantation » (VMT) de la mère au nourrisson, juste après l'accouchement si ce dernier est né par césarienne. Les enfants nés par césarienne ont en effet un microbiote moins diversifié que ceux nés par voie basse, ce qui peut amener à un risque élevé de maladies métaboliques ou immunologiques. (Dominguez-Bello MG *et al.*, 2016).

Pour ces nourrissons nés par césarienne, on peut appliquer une VMT. Pour cela on prélève sur un coton-tige un peu de flore vaginale de la mère que l'on insère dans la bouche du nourrisson et sur sa peau pour que les bactéries de la mère se développent chez l'enfant. Cette technique de modification de la flore de l'enfant s'est révélée moins significative que celle par l'ensemencement avec du microbiote fécale de la mère (Sakwinska O *et al.*, 2017).

Malgré les précautions, ces transferts soulèvent la question du risque de transmission de maladies infectieuses ou chroniques. Une étude rétrospective sur 77 patients ayant reçu un transfert de microbiote, en moyenne 17 mois auparavant, a conclu à l'absence de problème imputable à cette méthode (Brandt LJ, 2012). Or, en 2019, 2 patients immunodéprimés, présents dans 2 études cliniques différentes, sont morts à la suite d'une infection sévère dans laquelle une bactérie multirésistante a été détectée dans le sang. Cette bactérie venait d'un seul donneur en bonne santé et immunocompétent.

Il hébergeait cette bactérie résistante sans présenter de symptômes (DeFilipp Z, 2019). De plus, aux États-Unis, le transfert fécal est très utilisé par la population pour aider certains malades qui ont une dysbiose<sup>3</sup> au niveau de leur microbiote intestinal. Son utilisation est donc peu réglementée et peu suivie par la FDA en dehors de celles faites lors d'études cliniques (Sachs RE, 2015). Ce manque de recul et de données sur les conséquences à long terme de la FMT est un véritable risque pour le patient. Un microbiote utilisé pour une FMT doit subir une batterie de tests toujours plus importante pour limiter les maladies transmises. Si la FDA durcit la réglementation autour des FMT, amenant à une vigilance plus importante autour de ces thérapies, cela induira possiblement une hausse des cas répertoriés d'effets indésirables ou maladies transmissibles causées par les FMT.

#### 5.4.2 Le consortium

Les souches bactériennes des consortia sont isolées à partir d'échantillons biologiques, tels que la salive et les selles. Une fois isolées, ces souches bactériennes peuvent être propagées dans des banques de cellules clonales pour éviter de dépendre des donneurs.

Ces consortia peuvent être sélectionnés sur la base d'une fonction biologique souhaitée, comme la production d'un métabolite particulier, l'induction d'une réponse immunitaire souhaitée et / ou la capacité de décoloniser certaines bactéries pathogènes.

Les souches bactériennes des consortia sont généralement des organismes anaérobies nécessitant une optimisation substantielle de la production dans des conditions de bonnes pratiques de fabrication (BPF). (Mark J. FitzGerald and Erik J. Spek. 2020)

---

<sup>3</sup> « Modification de la composition «normale» ou saine du microbiote en raison du style de vie amenant à une modification du développement initial ou du maintien stable du microbiote. » (Round JL et *al.*, 2009)

### 5.4.3 Les produits biothérapeutiques vivants

Les produits biothérapeutiques vivants ou « Live Biotherapeutic Products » (LBP) en anglais, sont des produits contenant un ou plusieurs microorganismes commensaux<sup>4</sup> vivants dérivés du microbiome.

Ils sont considérés comme des sources potentielles de nouvelles thérapies ou comme options préventives. Ces communautés microbiennes sont regroupées dans le cadre de la réglementation des médicaments.

Elles visent à traiter ou à soulager les troubles gastro-intestinaux, l'inflammation intestinale, les maladies inflammatoires de l'intestin, les cancers, l'axe intestin-cerveau et à restaurer l'équilibre d'origine de l'écosystème.

La plupart des micro-organismes développés sous forme de LBP sont strictement anaérobies, ce qui nécessite des adaptations dans le processus de production. Par conséquent, la principale difficulté dans cette démarche est d'établir l'innocuité, la tolérance et l'efficacité clinique grâce à des dosages d'oxygène libre (P. W. O'Toole *et al.*, 2017), (R. Krishna Kota *et al.*, 2018).

Certains LBP sont développés en association avec des anticancéreux pour des patients résistants aux traitements. Par exemple MRx0518 du laboratoire 4D pharma, développé en association avec le Keytruda® (pembrolizumab) de Merck & Co développé pour les tumeurs solides avec une résistance acquise aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Les données de l'essai en cours indiquent que MRx0518 peut réactiver la réponse à l'immunothérapie de point de contrôle chez les patients avec une résistance acquise (Lauté-Caly DL *et al.*, 2019).

Les LBP sont regroupés dans le cadre réglementaire appliqué à un nouveau médicament, ils ne sont pas considérés comme des compléments alimentaires. De ce fait, ils n'ont pas besoin des statuts Generally Recognized as Safe (GRAS) ou Qualified Presumption of Safety (QPS).

Les informations sur les LBP doivent être claires et détaillées afin de soutenir les essais cliniques, alors que la dénomination spécifique de la souche n'est parfois pas répertoriée sur les étiquettes des probiotiques.

---

<sup>4</sup> Selon le Larousse Médicale « Micro-organisme qui est l'hôte habituel d'un organisme sans lui causer de dommage ».

La production de *Live Biotherapeutic Products* se divise en plusieurs étapes (P. W. O'Toole *et al.*, 2017) :

- 1) Dans un premier temps, sur la base d'approches de criblage, le candidat LBP aux propriétés recherchées est sélectionné puis isolé. Ce candidat doit pouvoir moduler le microbiome ou être associé à un phénotype sain par exemple.
- 2) Ensuite, il faut se concentrer sur la caractérisation complète du LBP : un séquençage de nouvelle génération et des analyses bio-informatiques sont menés afin de rechercher des gènes de résistance aux antibiotiques transmissibles et des facteurs de virulence. De plus, la validation du LBP sélectionné est nécessaire pour confirmer l'effet souhaité sur la base de dosages enzymatiques, d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de lignées cellulaires *in vitro*, de modèles animaux *in vivo* ou *ex vivo*. La sécurité du candidat doit être prouvée grâce à l'évaluation de la toxicité sur des modèles animaux.
- 3) La production commence par des recherches visant à établir des conditions moyennes. Ensuite, une production à l'échelle pilote est testée afin de valider le comportement du LBP à plus grande échelle. Enfin, la mise à l'échelle des BPF est mise en œuvre : ce lot sera envoyé pour formulation. Le fabricant doit fournir une description complète de la méthode de fabrication des matériaux et de l'infrastructure.
- 4) Après la mise à l'échelle des BPF, des tests de livraison sont effectués afin de valider la survie et la biodisponibilité du LBP après l'administration. Ensuite, la formulation du LBP est mise en œuvre.
- 5) Enfin, des essais cliniques (phase 1–3) sont menés sur des individus humains.

#### 5.4.4 Les probiotiques de nouvelle génération

Les probiotiques nouvelle génération ou « *Next-Generation Probiotics* » (NGP) sont des souches non étudiées, que l'on trouve de façon abondante dans un microbiome en bonne santé. Un lien a été établi entre la présence de ces micro-organismes et un phénotype sain. Ils peuvent devenir des LBP si l'on découvre un rôle important et spécifique de la souche (Chang CJ *et al.*, 2019).

Voici les principaux MMP en développement (dans le tableau ci-dessous).

Médicament	Indications	Statut
<b>Seres Therapeutics</b>		
SER-109 (FMT)	ICD Récurrent	Phase III
SER-287 (FMT)	Colique ulcéral	Phase II
SER-401 (CTM)	Mélanome métastatique	Phase I
<b>Vendanta Biosciences</b>		
VE303 (CTM)	ICD Récurrent	Phase II
VE202 (CTM)	SII	Phase I
VE416 (CTM)	Allergie alimentaire	Phase I
VE800 (CTM)	Cancer	Phase I
<b>Finch Therapeutics</b>		
CP101 (FMT)	ICD Récurrent	Phase II
<b>Maât pharma</b>		
MaaT013 (CTM)	Maladie du greffon contre l'hôte	Phase II
<b>Rebiotix</b>		
RBX2660 (FMT)	ICD Récurrent	Phase III
RBX7455 (CTM)	ICD Récurrent	Phase I
<b>NuBiyota</b>		
MET-2 (FMT)	ICD Récurrent	Phase I
MET-4 (CTM)	Cancer	Phase I
MET-3, MET-5 (CTM)	Obésité, syndrome métabolique	Phase I
<b>4D Pharma</b>		
Blautix® (LBP)	SII	Phase II
MRx0518 (LBP)	Cancer	Phase I/II
MRx-4DP0004 (LBP)	Asthme	Phase I
MRx-4DP0004 (LBP)	Covid-19	Phase II
<b>Ysopia Bioscience</b>		
Yso1(LBP)	Obésité et désordre métabolique	Phase I

**Tableau 2** : Tableau des principaux médicaments microbiotiques en développement

(CTM : consortium ; ICD : Inflammation au *Clostridium difficile* ; SII : Syndrome inflammatoire de l'intestin)

#### 5.4.5 La phagothérapie

Pour modifier un microbiote, il existe un autre type de thérapie : la phagothérapie. Au sein du microbiote intestinal il existe un équilibre entre les populations antagonistes de bactéries et leurs virus bactériophages. Ces phages ont été découverts par le chercheur Félix d'Hérelle en 1917. La phagothérapie est mise en avant contre les infections de dysenterie de 1920 à 1940, avant l'ère de la pénicilline. Mais en 1945, c'est l'âge d'or des antibiotiques dans les pays occidentaux. La phagothérapie a été abandonnée dans le monde occidental, mais maintenue à grande échelle en Pologne et en URSS où les infections ont continué d'être traitées avec succès (Dublanche A, 2008).

La phagothérapie revient sur le devant de la scène internationale avec la montée non contrôlée de l'antibiorésistance. Cette thérapie a pour but de limiter les populations de bactéries pathogènes en les infectant avec un virus létal. Cette méthode est donc opposée à la thérapie par prise de probiotiques puisque par cette méthode on ne cherche pas à ajouter, mais à supprimer des bactéries nécessaires au bon fonctionnement de l'écosystème. Malgré ces différences, ces thérapies pourront être combinées afin de rééquilibrer le microbiote (Jiménez-Avalos JA *et al.*, 2020).

#### 5.4.6 Les psychobiotiques

Le microbiote intestinal serait impliqué dans l'activation du système nerveux entérique (Sarkar A *et al.*, 2016). La dysbiose du microbiote intestinal est corrélée à diverses maladies du système nerveux central. Par exemple, des numérations plus faibles de *Bifidobacterium* et/ou de *Lactobacillus* ont été observées chez des sujets présentant un trouble dépressif majeur (Wallace CJK *et al.*, 2017). De plus, une diminution du nombre de *Bifidobacterium* a été observée dans le microbiote intestinal des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Vogt NM *et al.*, 2017). Selon une étude récente, les abondances relatives de bactéries anti-inflammatoires, dont les genres *Blautia*, *Roseburia* et *Coprococcus*, étaient significativement plus faibles dans les échantillons fécaux de patients atteints de la maladie de Parkinson (Keshavarzian A *et al.*, 2015). Les enfants atteints de troubles du spectre autistique ont été trouvés avec une plus faible abondance relative de microbiote et une moindre diversité bactérienne globale (Kang DW *et al.*, 2013).

De plus, la dérégulation du microbiote intestinal augmente le risque de développer un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (Cenit MC et al., 2017).

Les preuves de la communication microbiote axe intestin-cerveau peuvent être trouvées à partir de la relation entre la dysbiose intestinale avec des troubles gastro-intestinaux fonctionnels et des troubles du système nerveux central (Carabotti M et al., 2015).

En 2013, des chercheurs ont défini le terme « psychobiotiques » comme une nouvelle classe de probiotiques suggérant des applications potentielles dans le traitement des maladies psychiatriques (Dinan TG et al., 2016). La majorité des recherches sur les psychobiotiques sont effectuées à l'aide d'études animales qui induisent du stress et effectuent des tests comportementaux sur les rongeurs pour évaluer la motivation, l'anxiété et la dépression (Sarkar A et al., 2016). Ces psychobiotiques peuvent réguler les neurotransmetteurs et les protéines, y compris l'acide gamma-aminobutyrique, la sérotonine, le glutamate et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Ils ont donc un rôle important dans le contrôle de l'équilibre neuro excitateur-inhibiteur, de l'humeur, des fonctions cognitives, de l'apprentissage et les processus de mémoire (Lu Y et al., 2008). Ces probiotiques méritent d'être étudiés pour élucider leur potentiel psychobiotique, en particulier dans les troubles psychiatriques.

## 5.5 Les probiotiques dans la littérature

### 5.5.1 Analyse bibliométrique

Afin de connaître les pays, les universités et les chercheurs à la pointe sur le sujet, il existe la base de données Scopus. Ce site se considère comme « *la plus grande base de données de citations et de résumés provenant de la documentation examinée par les pairs : revues scientifiques, livres et conférences* ». C'est donc l'outil le plus pertinent pour récupérer ce type d'informations. On retrouve le mot-clé « probiotic » dans plus de 51400 documents sur la plateforme (au niveau du titre, du résumé ou des mots-clefs du document).

D'après cette base de données, l'article le plus cité est un article de 1995 nommé « Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics » cité 4732 fois au 21/10/2020 et publié par l'université de Louvain, en Belgique. Cette publication met en avant pour la première fois dans l'Histoire, l'importance du microbiote et les méthodes pour le modifier.

Depuis 2015, les articles les plus cités avec le terme « probiotic » sont des réunions de consensus autour de définitions ou de prise en charge ainsi que des revues de la littérature. On retrouve par exemple :

- *Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report* (P Malfertheiner et al., 2016)
- *Expert consensus document : The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics* (Gibson GR et al., 2017)
- *Bowel disorders* (Brian E. Lacy et al., 2016)
- *The gut microbiota and host health: A new clinical frontier* (Marchesi J.R et al., 2016)

Avec les données de Scopus, il est possible de connaître les universités dont les publications sont les plus citées par leurs pairs. Les 10 universités qui publient le plus depuis 2015, peuvent être regroupées en 5 régions : l'Amérique du Sud, la Chine, les Etats-Unis, l'Europe et l'Iran.

Centre de recherche	Pays	Nombre de publications
Université de Cork	Irlande	227
Conseil national de la recherche scientifique et technique	Argentine	216
Université de Sao Paulo	Brésil	210
Université de Jiangnan	Chine	185
Hôpital Universitaire de Tehran	Iran	175
Hôpital Universitaire de Shahid Beheshti	Iran	165
Hôpital Universitaire de Tabriz	Iran	161
Université Alma Mater Studiorum de Bologne	Italie	161
Université de Naples	Italie	160
École de médecine d'Harvard	Etats-Unis	154

**Tableau 3** : Top 10 mondial des centres de recherches par nombre de publications entre 2015 et aujourd'hui dans le domaine des probiotiques

L'Europe est la première région contributrice de travaux scientifiques, principalement grâce à l'université de Cork qui est la première université en nombre de publications internationales sur les probiotiques ces 5 dernières années. En France, c'est le centre de recherche INRAE Île-de-France - Jouy-en-Josas – Antony de l'université Paris Saclay qui publie le plus sur le sujet (92 publications). Il est intéressant de noter le nombre de publications des universités iraniennes (501 publications) et chinoises (366 publications). Ces 2 pays ont probablement un marché national de probiotiques importants et un rôle à jouer sur l'avenir des probiotiques.

C'est d'ailleurs un chercheur chinois, Wei Chen, de l'université de Jiangnan en Chine qui publie le plus de documents cités depuis 2015 (107 documents).

Le second auteur le plus prolifique dans le domaine des probiotiques, selon Scopus, est le Dr. Gregor Reid, professeur de microbiologie, d'immunologie et de chirurgie à l'Université Western à Londres, et titulaire de la Chaire « microbiome humain et probiotiques » au Lawson Health Research Institute.

En France, le chercheur le plus productif sur le sujet est le professeur Langella. Il est directeur de recherche dans le domaine des probiotiques au sein de l'INRA et directeur de l'institut MICALIS. Avec 250 publications en tant qu'auteur, il est cité dans plus de 9 200 documents. Il est aussi nommé dans 241 brevets sur le sujet. Nous retrouvons le gastro-entérologue Harry SOKOL en 2<sup>ème</sup> position, qui a écrit 229 articles, qui a été cité dans 9475 documents et qui a déposé 41 brevets sur le sujet.

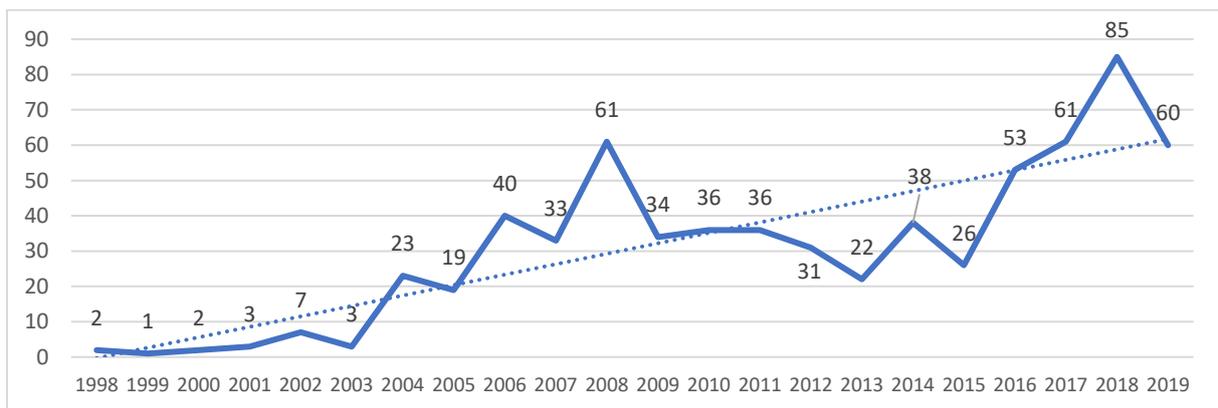
Nom de l'auteur	Centre de recherche	Nombre de publications	Pays
Chen, W	Université de Jiangnan	107	Chine
Reid, G	Lawson Health Research Institute	69	Canada
Stanton, C	Teagasc	62	Irlande
Cryan, J.F	Université de Cork	58	Irlande
Zhai, Q	Université de Jiangnan	56	Chine
Szajewska, H.	Hôpital universitaire de Varsovie, département pédiatrique	55	Pologne
Zhao, J	Université de Jiangnan	52	Chine
Langella, P	Université Paris-Saclay	50	France
Vandenplas, Y.	Hôpital Universitaire de Bruxelles	50	Belgique
Zhang, H	Université de Jiangnan	50	Chine

**Tableau 4** : Top 10 des auteurs par nombre de publications entre 2015 et aujourd'hui dans le domaine des probiotiques

Les brevets déposés par ces chercheurs sont très variés, ce sont des brevets sur des bactéries ou ensembles de bactéries, qui pourraient avoir un rôle dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, intestinale ou autres.

### 5.5.2 Analyse de la presse

Dans la base de données Factiva (outil d'information et de recherche pour les entreprises appartenant à Dow Jones & Company qui agrège le contenu de communiqués et articles de presses générales et économiques), les résultats de la recherche du mot clés « probiotique » sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 1998 au 31 décembre 2019, comptabilisent 676 publications en français. Ces publications sont majoritairement axées sur le domaine de la santé.



**Figure 4:** Nombre de communiqués de presse contenant le terme "probiotique" entre 1998 et 2019 (Factiva au 20/11/2019)

Il est possible de constater sur le graphique ci-dessus, une hausse significative des articles à partir de 2004 (24 articles) puis un pic en 2008 (62 articles), une diminution les années suivantes puis une forte croissance depuis 2016.

Les différents pics de publications peuvent être expliqués :

- En 2004, une avancée scientifique met en avant les probiotiques : leur utilisation contre les diarrhées induites par le *C.difficile* à la place des antibiotiques.
- En 2008, les études montrent que l'on peut utiliser les probiotiques pour d'autres infections, ils arrivent pendant cette période dans des magasins spécialisés et en officine, sous forme de compléments alimentaires.

Le nombre élevé d'articles en 2018 peut s'expliquer notamment par le nombre important de publications par des grandes entreprises sur le sujet ou encore par l'expansion des gammes sur ce marché en pleine croissance.

Il est important de noter que sur la période 01/01/1998 au 31/12/2019, ce sont plus de 68 000 publications avec la dénomination anglophone « probiotic », ce qui est 100 fois plus que le nombre publications en langue française (676 publications).

En regardant un peu plus finement l'ensemble de ces publications, nous pouvons visualiser quels sont les plus importants contributeurs sur ce thème : l'entreprise DANONE arrive en tête avec 40 publications sur ce sujet. Suivie en 2<sup>ème</sup> position par l'Union Européenne, avec 17 publications, correspondant à des mises à jour de la réglementation des compléments alimentaires.

Nestlé et la Commission Européenne se retrouvent en 4<sup>ème</sup> position. Pour finir, on retrouve les laboratoires qui développent des compléments alimentaires à base de probiotiques.

Selon le moteur de recherche Google Trends qui permet de mesurer le nombre de requêtes enregistrées pour le mot clés « probiotic ». Lors de ces 5 dernières années, on observe que ce sont les « consommateurs » américains qui ont le plus d'intérêt pour les probiotiques suivis par les australiens, les canadiens, les singapouriens et les irlandais. La France se situe en 35<sup>ème</sup> position (données au 20/10/2020).

## 5.6 Présentation de laboratoires présents sur le marché des probiotiques

### 5.6.1 Le laboratoire Pileje

Pileje est un laboratoire créé à la fin des années 80 par le Docteur Christian Leclerc. Cette entreprise est spécialisée en micronutrition, et développe majoritairement des produits contenant des probiotiques et des produits de phytothérapie. Ces produits sont vendus majoritairement en pharmacie. Leader sur le marché des probiotiques français, Pileje s'ouvre depuis peu au marché international où le groupe réalise 23% de son activité à l'international avec une implantation dans 37 pays par le biais de ses sept filiales implantées en Espagne, Benelux, Italie, Suisse, Suède, Norvège et Danemark et via ses marques ou ses usines de façonnage (Brefeco du 30/03/2020). En 2019, l'entreprise a réalisé un chiffre d'affaire de 103 millions d'euros.

Cette compagnie s'organise autour de différentes entités :

- **La fondation Pileje** : fondée en 2005, elle a pour rôle « d'encourager et d'accompagner les initiatives conduisant à optimiser la qualité de vie et prévenir la maladie ». Cette fondation veut aider à l'évolution des parcours de santé, des textes législatifs. Elle a été déclarée d'intérêt général et elle est placée depuis 2015 sous l'égide de la Fondation de France (Fondation Pileje, 2019).
- **Pileje industrie** : branche développement et fabrication de compléments alimentaires du groupe Pileje, c'est le premier fabricant de compléments alimentaires en France. Cette branche a été achetée il y a 18 ans par le laboratoire, et s'appelait jusqu'en 2017 3i nature (article Brefeco au 30/03/2020). Cette entité développe et conditionne des solutions santé spécialisées dans la phytonutrition, micronutrition et les probiotiques (Pileje industrie, 2017).
- **Genibio** : filiale de Pileje qui développe et produit des probiotiques (article La Dépêche au 24/05/19).
- **Wamine** : fabricant des compléments alimentaires depuis 2002, spécialisé dans la micronutrition vétérinaire à base d'extraits végétaux.
- **Insudiet** : marque du groupe Pileje depuis 2011, elle est spécialisée dans les produits de régimes protéinés.

Ce laboratoire comprend une gamme de 18 produits contenant des probiotiques (Lactibiane Tolérance<sup>®</sup>, Lactibiane Référence<sup>®</sup>, Lactibiane ATB<sup>®</sup>, Lactibiane Enfant<sup>®</sup>, Lactibiane Imedia<sup>®</sup>...). Cet assortiment n'est vendu qu'en pharmacie, la promotion est faite auprès des médecins et pharmaciens par des formations récurrentes. La fondation Pileje permet de former les professionnels de santé sur les dernières recherches en matière de sommeil, microbiome et de nutrition.

On retrouve Pileje dans des activités de sponsoring d'équipes sportives haut niveau en cyclisme, rugby, natation, ski, volley-ball, athlétisme et trail via la délivrance de micronutrition adapté à chaque sportif (présentation Pileje).

### 5.6.2 Le laboratoire Biocodex

BIOCODEX est un laboratoire pharmaceutique français fondé en 1953 autour du produit Ultra-levure® qui contient la souche *Saccharomyces boulardii* CNCM 1745. Cette entreprise comprend 4 sites en France et 12 filiales (implantées dans 20 pays), elle exporte désormais ses produits dans plus de 100 pays et dégage un chiffre d'affaires de 238 millions d'euros en 2018 (Article ActuLabo du 11/12/2019).

De plus, Biocodex a développé 2 entités de promotion du microbiote :

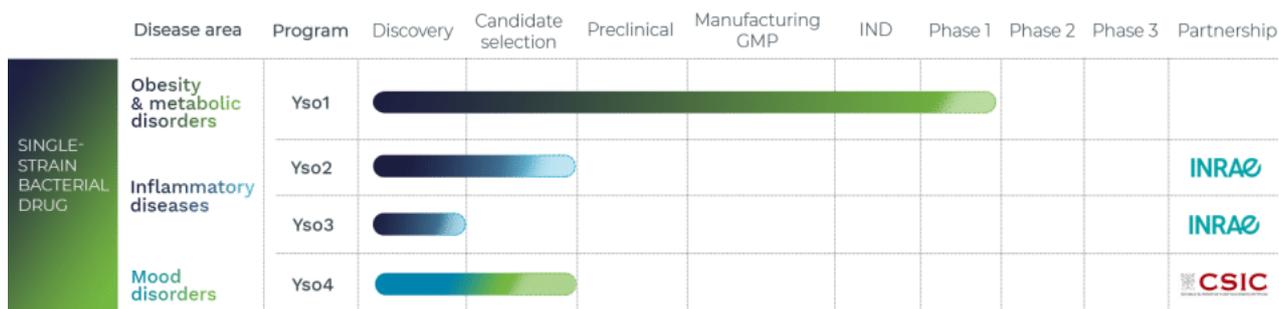
- **Biocodex Microbiota Institute**, un institut basé sur la compréhension du microbiote au grand public et aide à la formation des professionnels de santé.
- **Biocodex Microbiota Foundation**, une fondation basée sur la recherche autour du microbiote, elle propose des bourses d'études pour les projets de recherches sur le microbiote.

Biocodex est aussi actionnaire dans des start-ups spécialisées dans le microbiote telles que :

- Targedys, un laboratoire développant un médicament microbiotique afin d'aider la régulation du poids
- Maât Pharma, une start-up développant entre autres une solution contre les rejets de greffes
- Nextebiotix, une start-up développant un traitement contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### 5.6.3 Ysopia Bioscience

Anciennement LNC Therapeutics, Ysopia Bioscience est une société française de biotechnologie créée en 2010 et spécialisée dans la recherche et le développement de médicaments innovants utilisant le potentiel du microbiome intestinal.



**Figure 5 :** Etape de développement des produits biothérapeutiques vivants d'Ysopia Bioscience

Les recherches d'YSIOPIA s'axent autour la famille des *Christensenellaceae*, famille clé du microbiome intestinal humain sain dans les maladies métaboliques, inflammatoires ou de l'humeur (Site internet Ysopia, 2020).

L'entreprise a levé à ce jour, un total de 16,5 millions d'euros, dont 1,5 million d'euros de subventions de la BPI française et de la région Aquitaine (site internet Ysopia, 2020).

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé en Septembre 2020 l'Investigational New Drug (IND) pour Xla1 (un traitement par capsule orale de première classe, utilisant une seule souche bactérienne vivante de *Christensenella minuta*), le principal candidat de la société en cours d'évaluation pour le traitement de l'obésité et des troubles métaboliques (Yso1) (site internet Ysopia, 2020).

## 6 Objectifs du travail

Les objectifs de cette thèse ont pour but de répondre aux questions développées à la fin de l'introduction sur l'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. Nous étudierons les avancées scientifiques, techniques, la législation et les intérêts portés par les institutions et le grand public.

Pour ce travail, nous proposons de présenter les objectifs suivants :

- **Dresser un tableau du marché** actuel des probiotiques en prenant en compte les opportunités, les faiblesses, les menaces et les atouts de ce marché.
- **Recueillir l'avis des acteurs du marché** quant enjeux politiques, réglementaires, économiques et scientifique afin de comprendre leurs attentes et de définir les technologies qui vont bouleverser ce marché.
- **Analyser** avec l'aide d'outils marketing **ce marché** afin de comprendre son articulation entre les différents acteurs, et de chercher une possible sous-segmentation du marché.
- **Proposer des actions** à mettre en place par les différents acteurs de ce marché (fonds d'investissements, industriels, politiques, médecins et pharmaciens) afin de supprimer certains freins et de permettre la croissance du marché.

## 7 Méthodes d'analyse du marché

### 7.1 Entretien semi directif

En l'état des connaissances, une analyse du marché est réalisée. Elle sera fondée sur des données économiques du marché complétées par des entretiens semi-directifs avec des acteurs du secteur. Les entretiens semi-directifs permettent de laisser la personne interrogée développer ses réponses dans son domaine d'expertise. Ce type d'entretien laisse à l'interrogateur la direction de l'entretien.

Les personnes interrogées ont répondu lors d'entretiens téléphoniques à un ensemble de questions (questionnaire ci-contre), identiques d'un entretien à l'autre afin de collecter plus facilement les informations les plus importantes. Cette démarche permet à l'interlocuteur de s'exprimer plus librement. L'analyse qui en découle a été faite dans une démarche de compréhension et d'interprétation.

Lors de ces entretiens, six professionnels ont été interrogés :

- Docteur B., gynécologue, prescripteur de probiotiques.
- Madame C., directrice des affaires réglementaires dans un institut de recherche à but non lucratif spécialisé dans la commercialisation de *Live Biotherapeutic Products* en Europe.
- Monsieur E., directeur des opérations au sein d'une start-up spécialisée dans le développement de *Live Biotherapeutic Products* avec des chercheurs académiques français de l'INRA. Cette PME (<500 salariés) a levé plus de 20 millions d'euros depuis sa création en 2010, elle ne dégage pas pour le moment de chiffre d'affaires.
- Madame L., directrice des affaires médicales. Elle travaille au sein d'un laboratoire spécialisé dans la recherche et le développement des probiotiques. Cette entreprise est considérée comme une PME avec un chiffre d'affaire d'environ 270 millions d'euros en 2019.

- Monsieur L., directeur général d'une entreprise spécialisée dans les probiotiques et collaborant avec des chercheurs de l'INSERM. C'est une TPE (< 10 salariés) avec un chiffre d'affaire de presque 30 000 euros en 2018.
- Madame V., pharmacienne, pédagogue au sein d'une fondation axée sur l'éducation autour des probiotiques. Cette fondation finance des projets de recherches autour du microbiote.

<b><u>Questionnaire utilisé lors des entretiens semi-dirigés</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quel intérêt portez-vous aux probiotiques ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comment va évoluer le marché en termes de chiffre d'affaires (croissance à 1 chiffre ou 2 chiffres, en Europe, dans les pays émergents) ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?</li> </ul>

*Tableau 5 : Questionnaire utilisé lors des entretiens semi-dirigés*

## 7.2 Outils d'analyse marketing stratégique

Les données recueillies sont interprétées en fonction des données du marché précédemment analysé. Les données brutes recueillies lors des entretiens ont été travaillées avec différents outils marketing afin de d'analyser et comprendre les enjeux de ce marché. Les outils marketing utilisés sont :

**Le modèle PESTEL** : Il permet de connaître plus en détail l'environnement dans lequel les probiotiques évoluent, nous allons analyser l'environnement macroéconomique du marché des probiotiques selon 6 axes :

- Politique
- Economique
- Social
- Technologique
- Environnemental
- Législatif

Cet outil nous aidera à comprendre ce marché à date et à identifier les leviers nécessaires à prendre en compte pour assurer une pérennité des entreprises sur le marché (Babette E, 2008).

**Les forces de Porter** : C'est une technique d'analyse de marché qui comprend cinq dimensions sur lesquelles les entreprises de ce marché peuvent agir afin d'optimiser leur avantage concurrentiel :

- Le pouvoir de négociation des clients
- Le pouvoir des fournisseurs
- La menace des produits de substitution
- La menace des nouveaux entrants
- Une concurrence intra-sectorielle

Elle est utilisée dans cette thèse afin de déterminer les axes d'innovations importants sur le marché des probiotiques (Porter, 1979).

**Le modèle AFOM :** Cet outil met en évidence les caractéristiques internes et externes du marché des probiotiques afin de ressortir les points à surveiller et les atouts de ce segment (Martinet, 1990) :

- Atouts
- Faiblesses
- Opportunités
- Menaces

**La matrice Boston Consulting Group (BCG) :** C'est un outil d'analyse stratégique utilisé en stratégie d'entreprise. Elle permet de justifier des choix d'allocation de ressources entre les différentes activités d'un marché ou d'une entreprise diversifiée, présente sur plusieurs domaines d'activité stratégique. Cette matrice nous permet de comprendre comment les produits sont répartis dans ce marché.

La matrice BCG permet ainsi de classer les produits en fonction de leur aptitude à générer du chiffre d'affaire, tout en prenant en compte la croissance du marché, ainsi que leur part de marché relative (Allouche, 1995) :

- Vedette (ou Étoile) : Part de marché relative élevée sur un marché en forte croissance. C'est une activité forte qui a besoin de liquidités pour continuer la croissance.
- Vache à lait : Part de marché relative élevée sur un marché en faible croissance, en phase de maturité ou en déclin. Cette activité exige peu d'investissements nouveaux et dégage des flux financiers importants qui devront être réinvestis intelligemment sur les vedettes et les dilemmes
- Dilemme : Part de marché relative faible sur un marché en croissance élevée. C'est une activité peu rentable, voire déficitaire en termes de flux financiers. Il nécessite des investissements importants pour l'acquisition d'une bonne part de marché relative afin de ne pas devenir des poids morts.
- Poids mort : Part de marché relative faible sur un marché en faible croissance. C'est une activité à faible potentiel de développement, peu consommateur de capitaux, ne dégage pas de flux financiers stables avec une faible rentabilité voire nulle ou négative.

## 8 Analyse du marché des probiotiques

### 8.1 Analyse de PESTEL

#### 8.1.1 Dimension politique

Pour le moment, le secteur des probiotiques n'est pas à l'agenda politique européen. Pour les probiotiques commercialisés comme compléments alimentaires, le secteur est surveillé par les autorités car c'est un marché en forte croissance. D'après Monsieur L. travaillant dans une entreprise spécialisée dans les probiotiques, la *Food and Drug Agency* (FDA) est plus en avance que la Commission Européenne sur la réglementation du marché des compléments alimentaires à base de probiotiques, car la FDA a mis en place des lignes de conduites claires et des concertations publiques sur le sujet. Pour Monsieur L. : « les compléments alimentaires ne sont pas assez régulés en Europe, il est nécessaire de clarifier la position de l'Union Européenne ».

La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux du 22 février 2017 stipule que les probiotiques ne peuvent plus être régis par le cadre réglementaire des dispositifs médicaux à partir de mai 2020. À la suite de la pandémie actuelle (Covid19), son application est reportée à mai 2022. Les laboratoires qui fabriquent des probiotiques sous la réglementation des dispositifs médicaux doivent maintenant aligner leurs produits au statut de complément alimentaire, ou celui de médicament.

Au niveau de la politique européenne, les probiotiques ne sont pas une priorité. Cependant il existe des appels d'offres européens en matière de soutien à la recherche tels que celui réalisé de 2013 à 2018, intitulé *My new Gut*. Il a permis de mettre en avant l'importance du microbiome sur la santé de son hôte (Mynewgut final conference, 2018).

D'autres projets sont en cours, comme par exemple : *Microbiome support*. Ce projet à l'initiative européenne doit permettre la coopération entre l'Afrique du Sud, l'Argentine, l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Inde, la Nouvelle-Zélande et les USA sur une base d'informations et de données sur les souches étudiées. Ce projet est dirigé par Dr Angela Sessitsch et se terminera fin 2022.

Les médicaments microbiotiques quant à eux, ne sont pas à l'agenda politique européen. Pour Madame C. travaillant dans un institut de recherche qui aide les entreprises dans le développement de LBP : « il n'y a pas encore de législation ni de guidelines. Les innovations sont fortement freinées en phase I mais ont fait davantage confiance aux laboratoires sur la dernière phase ».

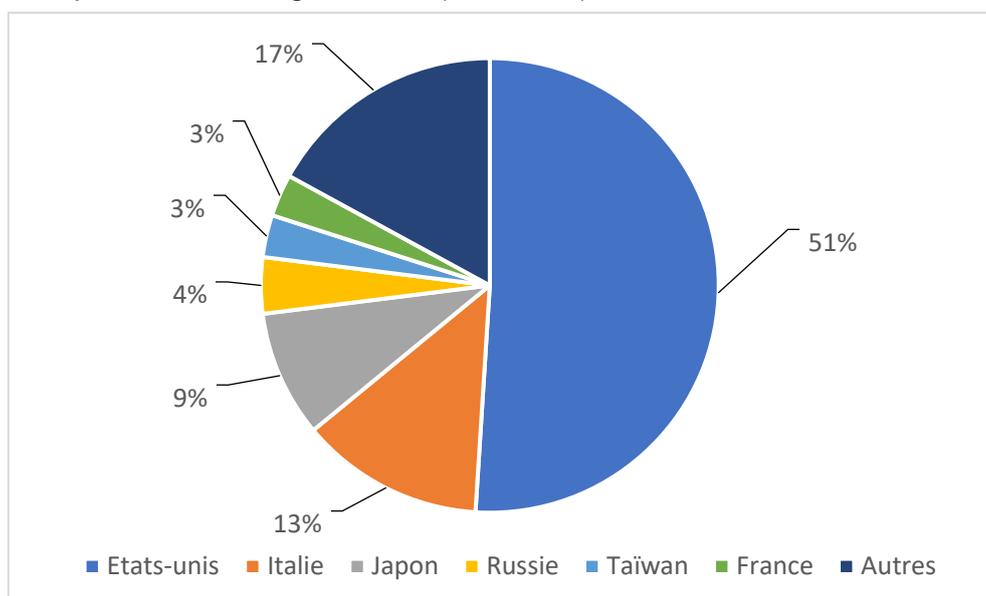
La Food and Drug Agency est en avance sur la réglementation des médicaments microbiotiques car il y a un comité d'experts spécifiquement formé aux LBP et aux Faecal Microbiota Transferts (FMT). « La FDA est reconnue comme plus ouverte aux innovations que l'EMA » d'après Monsieur E. travaillant dans une start-up développant des LBP.

À la suite de ces informations, il y a une véritable attention des professionnels du secteur au niveau politique. Ils souhaiteraient que la Commission européenne soit plus moteur sur le développement du marché des probiotiques.

### 8.1.2 Dimension économique

#### **Le marché des probiotiques dans l'Union européenne**

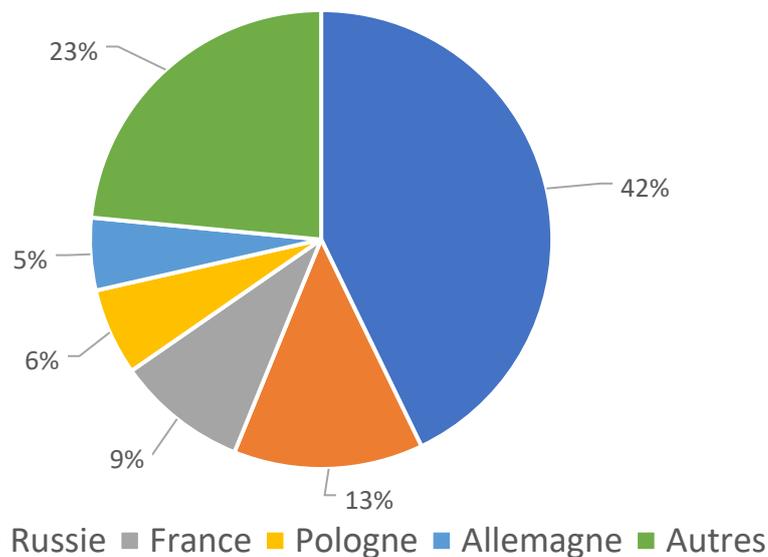
L'Italie et la France sont les plus gros marchés d'Europe pour les probiotiques. La France occupe le 6ème rang mondial (tableau 6).



**Figure 6 :** Consommation de compléments alimentaires probiotiques dans le monde en 2017  
(Graphique d'après les données d'Expansin Consulteam, 2017)

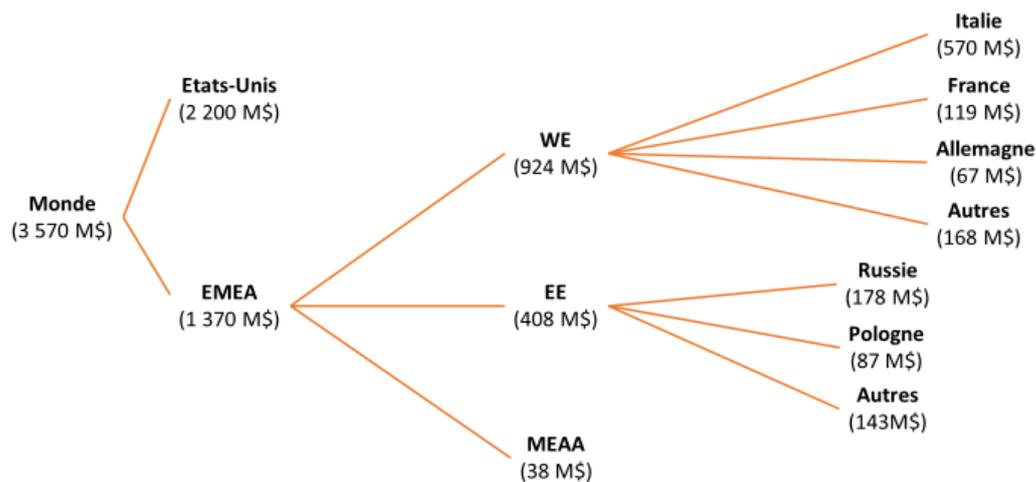
Ranking	Pays	Valeur M\$
1	Etats-Unis	2 200
2	Italie	570
3	Japon	375
4	Russie	178
5	Taiwan	126
6	France	119

**Tableau 6** : Classement des marchés nationaux des probiotiques en 2017  
(Tableau d'après les données d'Expansion Consulteam en 2017)



**Figure 7** : Part de marché des probiotiques en Europe et en valeur en 2017  
(Graphique d'après les données d'Expansion Consulteam en 2017)

Sur le seul segment des compléments alimentaires probiotiques, l'Italie était, en 2017, le marché national le plus important en Europe avec 570 millions d'euros (Tableau 6). Le marché Italien des compléments alimentaires probiotiques est presque 5 fois plus important qu'en France.



**Figure 8** : Valeur en Dollars (US) des principaux marchés de probiotiques à travers le monde en 2017  
(Schéma d'après les données d'Expansion Consulteam en 2017)

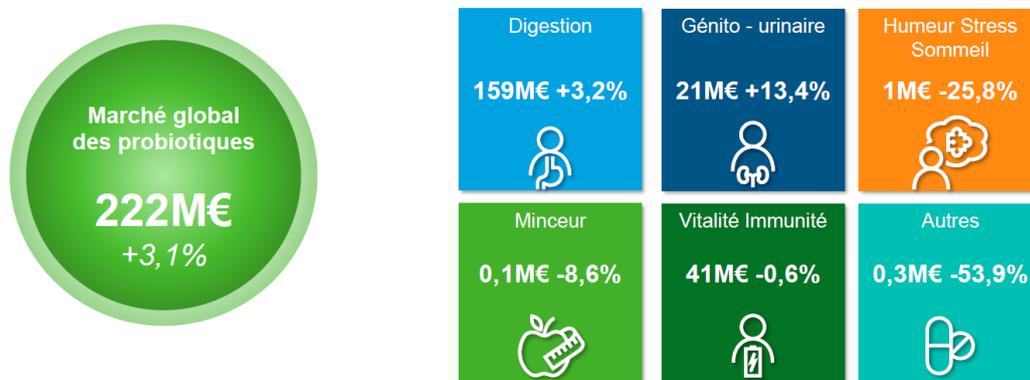
(EMEA : Europe, the Middle East, and Africa ; WE : Western Europe ; EE : Eastern Europe ; MEAA : Middle East, Asia and Africa)

Le marché européen est très inférieur au marché américain et ses 2,3 milliards de dollars mais l'Europe de l'Ouest est la 2e plus grande consommatrice de probiotiques, largement devant le reste de l'Afrique, de l'Asie et de l'Europe. Ce sont l'Allemagne, la France, l'Italie, et la Pologne qui tirent la croissance du marché en Europe.

Pour que les fabricants de probiotiques européens fassent entendre leurs voix au niveau mondial, l'*International Probiotics Association* (IPA) Europe est créée en février 2015. L'IPA est une association internationale à but non lucratif installée à Bruxelles qui rassemble au niveau européen les producteurs de probiotiques pour l'agroalimentaire et pour les compléments alimentaires. Cette association a pour mission de permettre l'acceptation du terme « probiotique » à travers l'Europe comme la définition d'une catégorie et de créer un environnement favorable pour ces micro-organismes en Europe. IPA est composée de BioGaia, Lesaffre, Chr.Hansen, Danone, Probi, DuPont, Yabult, Lallemand et Wellingo (Expansion Consulteam, 2019).

Différentes études économiques sur le marché des probiotiques en tant que compléments alimentaires montrent que ce marché développe une croissance de 3% du chiffre d'affaires par an jusqu'en 2021 (Expansion Consulteam 2019).

*Base Probiotiques – Marché en CA PPUB – CMA Mars 2019*



Source : Pharmatrend PharmaOne

**Figure 9** : Données marché des probiotiques à mars 2019 suivant différents segments (IQVIA, 2019)

C'est un marché à 222 millions d'euros en France en 2019 (Figure 9) divisé en 6 segments (digestion, vitalité/immunité génito-urinaire, humeur/stress/sommeil, minceur, et autres). Seuls les segments de la digestion et génito-urinaire sont en croissance et portent la croissance du marché.

Dans ce marché du complément alimentaire français, les probiotiques représentent seulement 10% du chiffre d'affaires total. Mais il faut avoir en tête que 87% du volume des compléments alimentaires vendus dans la sphère digestion/transit sont des probiotiques et 85% dans la sphère immunité (Expansion Consulteam, 2019).

D'après Madame L. travaillant dans un laboratoire spécialisé dans les probiotiques, le marché des probiotiques en tant que compléments alimentaires ralentit (+13% entre 2012 et 2017, +7% entre 2017 et 2022 et +3% prévu entre 2022 et 2027). Toujours selon Madame L. : « Le marché en France devient mature plus vite que prévu ». Cette analyse est aussi celle de Monsieur L. qui développe : « je vois plutôt une croissance à un chiffre, aidée par la sortie de probiotiques 2.0 ».

Pour Madame V., travaillant dans une fondation axée autour de l'éducation sur les probiotiques : « ce marché est destiné aux CSP+<sup>5</sup>, des personnes avec une appétence pour la nouveauté et du temps pour s'y intéresser ».

Concernant l'évolution du marché, pour Monsieur E. : le marché des probiotiques est un marché occidental (USA, Europe et Japon) qui se stabilise. Selon Monsieur L : « il n'y a pas de pays émergents sur ce marché, pour le moment. Les marchés en Chine et au Brésil sont bloqués par la réglementation en vigueur. Il est à prévoir une croissance de ces marchés lors de l'amélioration de la réglementation mondiale ».

Selon Rootsanalysis, une société analysant le marché pharmaceutique, il y a environ 200 entreprises dans le monde qui affirment être actuellement engagées dans le développement de thérapies à base de microbiome. La plupart des entreprises sont encore aux stades précliniques, ou aux essais cliniques de phase précoce. Il existe quelques produits candidats à base de microbiome dans les essais de phase II / III, qui devraient stimuler la croissance du marché d'ici 5 ans. Il y aurait également eu plus 1,7 milliards de dollars dépensés uniquement aux U.S.A dans les recherches sur le microbiome humain ces 10 dernières années (Brüssow H, 2020).

### 8.1.3 Dimension sociétale

Les populations ayant de plus en plus un mode de vie urbain, c'est-à-dire hyperactif, n'ont plus le temps de se préparer de repas sains, elles mangent surtout des produits ultra-transformés. Cela entraîne sur ces populations des carences en vitamines et minéraux. Le manque de fibres dans leur alimentation modifie leur flore intestinale, elle s'appauvrit, le microbiote devient donc plus fragile et plus sensible à des infections, des dérèglements du système immunitaire, du stress chronique ou des épisodes de dépression.

Le développement d'applications, telles que Yuka, décrivent aux consommateurs les ingrédients qui peuvent être néfastes pour l'organisme, présents dans les produits. Une nouvelle catégorie de consommateurs apparaît, ils sont nommés « consom'acteurs ». Ce sont des consommateurs vigilants sur leurs pratiques de consommation, celles-ci doivent être en accord avec leurs valeurs.

---

<sup>5</sup> CSP+ : Catégorie Socio-Professionnelle favorisée

Les consommateurs veulent des produits le plus naturel possible, avec le strict minimum d'ingrédients. Il y a une recherche d'éradication des additifs tels que le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>), les nanoparticules et les perturbateurs endocriniens.

Il y a un changement de paradigme, le consommateur cherche plutôt à prévenir que guérir, via l'automédication, il est soucieux de préserver son capital santé.

Pour les personnes souhaitant entretenir leur microbiote, il est maintenant possible de demander en laboratoire d'analyse un « bilan du microbiote intestinal » afin de connaître la composition de son microbiome. (Exemple : Biopredix du laboratoire Cerballiance). Mais pour le moment, les médecins ne peuvent pas analyser ce type de bilan. La recherche n'a pas assez de recul et de données sur ce qu'est un « microbiote normal » et qui en plus, change assez rapidement en fonction de l'environnement (McBurney MI *et al.*, 2019).



**Figure 10** : Service Biopredix de la société Cerballiance  
(Source : personnelle)

Il est également possible de mentionner la mise en avant d'aliments à base de probiotiques (glaces, céréales ou boissons), ce sont des produits qui reviennent au goût du jour.

Selon Madame V. : « Les consommateurs sont de plus en plus informés via des articles dans la presse générale ou les expositions scientifiques. La demande est croissante, les segments qui vont exploser sont ceux de la dépression via l'axe cerveau-intestin et l'endormissement. Ce sont des problématiques rencontrées chez les CSP+ ».

Les différents scandales autour de l'industrie pharmaceutique ont fragilisé la confiance des patients envers cette dernière. Les consommateurs veulent des produits de moins en moins transformés et les plus naturels possible. Avec l'antibiorésistance, les chercheurs mettent en avant des alternatives à l'utilisation des antibiotiques, comme l'utilisation de probiotiques.

Pour Monsieur E. : « Les consommateurs ont une vision négative des médicaments, car il y a beaucoup d'effets indésirables. Les probiotiques ont plutôt une image positive, car les souches n'ont pas été créées de toute pièce, il y a des risques mais qui sont plus faibles et ce sont des produits naturels ».

Un profil type de l'acheteur de probiotiques se dégage des dernières études :

C'est en majorité des femmes (80%) entre 30 et 60 ans, en couple, avec enfants. Ces dernières achètent pour les besoins de la famille, et ont davantage confiance en les compléments alimentaires que les hommes (Expansion Consulteam, 2017).

#### *8.1.3.1 Éducation des professionnels de santé*

Avec une demande croissante d'informations et de conseils de la part des patients et des consommateurs, les professionnels de santé sont en première ligne des questions posées. D'après Monsieur E. : « Les pharmaciens ont un rôle important dans la formation des patients sur les produits et les médecins ont un rôle de vulgarisateur ».

Pour le moment, les formations universitaires à destination de professionnels de santé (médecins et pharmaciens) ne comprennent pas de formation sur les différents microbiomes et les souches qui les composent.

Ces formations peuvent exister dans certaines universités depuis quelques années comme formation complémentaire sous forme de Diplôme Universitaire comme celui à l'université de la Sorbonne intitulé « Microbiote et Santé ». Ces formations restent très spécialisées et donc suivies seulement par quelques professionnels.

Cette méconnaissance du professionnel de santé sur le sujet du microbiome et des médicaments microbiotiques entraîne une perte d'objectivité face aux produits à base de probiotiques. Le professionnel de santé est perdu face à la pléthore de produits présents sur le marché des compléments alimentaires. Il n'est formé que par les laboratoires qui mettent en avant leurs souches via des études peu compréhensibles pour des personnes non formées.

Certains laboratoires forment les professionnels de santé depuis près de 20 ans, ce qui met en place un réflexe de prescription ou de délivrance pour un seul laboratoire.

L'arrivée de produits avec des études cliniques plus poussées sur le marché (compléments alimentaires à base de probiotiques avec une allégation de santé validée par l'EMA ou MMP) peuvent concurrencer des molécules chimiques classiques. Si les médecins ne sont pas formés à ces innovations, la croissance de ce marché peut en être ralentie.

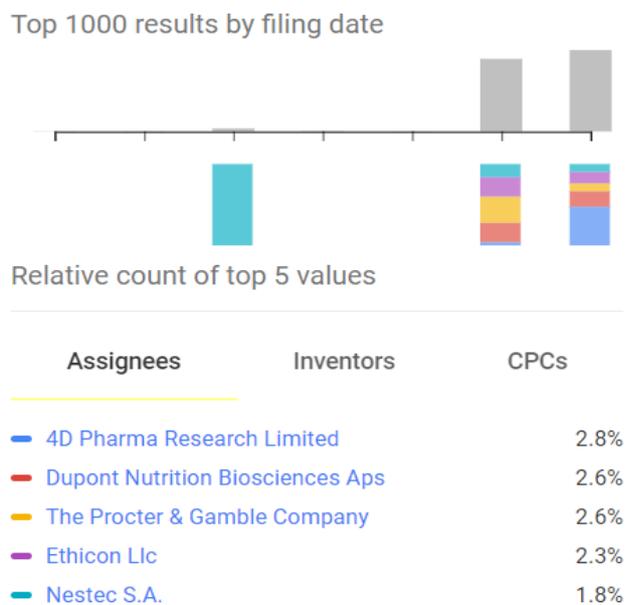
#### 8.1.4 Dimension technologique

L'innovation en matière de probiotique peut être mesurée au travers des dépôts de brevets. Qu'il s'agisse de breveter une nouvelle méthode de recherche ou de production de souche, c'est par le biais des brevets que se joue l'aspect technologique. Cette analyse peut nous informer sur les monopoles et les avantages concurrentiels. Ces 20 dernières années, les probiotiques ont fait l'objet de plus de 1073 demandes de brevets à travers le monde (d'après une recherche simple sur le site de l'INPI au 30 Septembre 2020). La croissance du nombre de demandes de brevets est en phase avec celle du nombre des publications scientifiques sur le sujet. En regardant de plus près les demandes de brevets de Monsieur LANGELLA et Monsieur SOKOL, ce sont principalement des demandes autour de la composition et les procédés d'utilisation de souches ainsi que sur le diagnostic, le pronostique et traitement d'une maladie.

De nombreuses demandes de brevets sur les probiotiques se font dans les structures supranationales : la *World Intellectual Property Organisation* et le Bureau Européen des Brevets. Ces structures permettent par un seul dépôt, une protection étendue à tous les pays ayant signé les traités de coopération en matière de brevets.

Quand on recherche sur Google Patents les entreprises qui déposent le plus de brevets dans le domaine des probiotiques (recherche simple au 30 Septembre 2020), nous trouvons en premier les entreprises suivantes : 4D Pharma Research Ltd, Dupont Nutrition Bioscience et The Procter & Gamble Compagny.

En France, c'est l'entreprise l'Oréal qui dépose le plus de brevets autour des probiotiques (recherche simple au 30/09/2020).



**Figure 11** : Classement des principaux déposants de brevets avec le terme « probiotique »  
(Résultat Google Patents avec le terme « probiotic »)

Le domaine des probiotiques est encore très flou pour les chercheurs. Les découvertes se font encore pas à pas. Pour Madame C. : « Il y aura de fortes avancées lorsque nous comprendrons le mécanisme d'action entre le microbiote et son environnement. La modélisation complexe, la métagénomique, l'utilisation du big data ou l'intelligence artificielle permettront la compréhension des interactions entre l'hôte, l'environnement et les souches ».

Selon Monsieur L. : « Pour le moment, il nous manque la capacité d'isoler les souches, c'est trop expérimental. Nous ne connaissons que faiblement le microbiome intestinal, on utilise la cytométrie, et l'isolement par des marqueurs spécifiques. Il manque une phylogénie complète des bactéries, c'est-à-dire, comment les classer. Ces technologies ont besoin d'être développées pour qu'il y ait un bouleversement du marché, que l'on espère, dans 10 ans ».

Enfin, d'après Madame L. : « L'utilisation de l'intelligence artificielle pour comprendre les interactions entre les éléments d'un microbiome sera une avancée majeure. On essaye de comprendre aussi le lien entre une maladie et le microbiome associé. Cela permettra de repenser la définition de déséquilibre et du seuil de résilience. Le but de ces recherches est de personnaliser le traitement du patient ».

#### 8.1.5 Dimension écologique

Peu d'informations sont données sur l'aspect énergétique, gestion des déchets et respect de l'environnement. Or, l'utilisation de micro-organismes par l'industrie nécessite le recours à des procédés de production et de conservation susceptibles d'altérer l'intégrité structurelle et fonctionnelle des cellules. La lyophilisation qui agit par combinaison du froid et du vide, est la méthode de séchage la plus répandue à grande échelle, pour conserver des bactéries. Si elle apparaît comme une solution pratique pour stabiliser des populations microbiennes et faciliter leur manipulation et stockage, elle reste néanmoins onéreuse et gourmande en énergie.

Les usines développant ces micro-organismes sont implantées partout dans le monde, mais le trajet entre la fabrication des matières premières et la mise en boîte des produits peut être un long cheminement puisque la plupart des laboratoires qui vendent des probiotiques n'en sont pas les propriétaires.

En 2001, une consultation mixte d'experts ONUAA/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes, s'est réunie en Argentine pour discuter des recommandations à donner sur les probiotiques en tant que complément alimentaire.

La Consultation recommande que les Principes généraux d'hygiène alimentaire du Codex et les Directives pour l'application du système Hazard Analysis Critical Control Point (CAC, 1997) soient respectés.

Ces méthodes sont utilisées majoritairement sur les chaînes de production alimentaire afin d'analyser les dangers et détecter les points critiques de fabrication.

Pour les entreprises produisant des LBP, elles sont régies par Les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. De ce fait, le fabricant doit faire « une surveillance microbiologique du personnel travaillant dans des zones de classe A/B... » (Guide BPF, Mai 2019, partie IV, Chapitre 3.16). Au niveau des évacuations : « Les fabricants sont tenus de suivre les réglementations locales concernant les risques liés aux déchets présentant un risque biologique » (Guide BPF, Mai 2019, partie IV, Chapitre 4.64).

#### 8.1.6 Dimension législatif

##### 8.1.6.1 *Enjeux de standardisation réglementaire*

Il n'existe pas de définition « officielle » de ce qu'est un probiotique, ni en France, ni au niveau européen. La définition 2001 ONUAA/OMS de probiotiques est la suivante : « micro-organismes vivants qui, lorsque administrés en quantité adéquate, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte » (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture/Organisation Mondiale de la Santé, 2001).

La première législation européenne autour des probiotiques date de décembre 2006, avant cette date, la Commission Européenne n'avait pas statué sur les allégations de santé données par les entreprises de l'agroalimentaire sur les potentiels bienfaits des probiotiques dans leurs produits (yaourt, boissons fermentées...etc.).

Le terme probiotique a été discuté au niveau européen en tant que descripteur générique. C'est-à-dire, reconnu comme un terme entré dans le langage courant sans que le consommateur pense à un bénéfice santé à son sujet car cela permettrait aux entreprises de déroger au règlement concernant les allégations pour ces termes « génériques ».

Mais cette piste n'a pas été acceptée : « *Dans les lignes directrices de la Commission de 2007 sur la mise en œuvre du règlement (CE) n ° 1924/2006, le terme « probiotique » est considéré comme impliquant un avantage pour la santé et devrait donc être classé comme une allégation de santé et non comme une allégation nutritionnelle* ».

Comme il n'y a pas d'allégations autorisées ou tolérées sur les probiotiques, le terme ne peut pas être utilisé dans les communications autour des produits à base de probiotiques. Il faut considérer ce terme comme une allégation non spécifique, qu'il faut préciser avec une allégation spécifique autorisée ou tolérée (ajout de vitamines ou d'autres ingrédients comportant une allégation de santé).

A date, la commission européenne ne souhaite pas changer la définition du terme « probiotique » malgré de fortes demandes des entreprises produisant des compléments alimentaires à base de probiotiques.

Pour ces compléments alimentaires, la législation en vigueur ne permet pas de mettre en avant sur le produit les vertus des souches contenues.

Le terme probiotique n'a pas la même définition entre la *WHO*, pour qui le terme « probiotique » désigne un médicament ou un complément alimentaire, et le langage courant de l'industrie et des experts où le terme « probiotique » signifie un complément alimentaire et « LBP » désigne un médicament.

#### *8.1.6.2 Probiotiques et droits de propriétés industrielles*

D'après l'Institut National de la Propriété Intellectuelle (INPI), « Un brevet protège une invention technique, c'est-à-dire un produit ou un procédé qui apporte une nouvelle solution technique à un problème technique donné ».

Une découverte, ou simple observation d'un phénomène existant, n'est donc pas une invention. Les souches probiotiques sont brevetables pour autant que les conditions générales de brevetabilité sont remplies : caractère de nouveauté, activité inventive, application industrielle.

Les micro-organismes s'ils sont isolés ou purifiés par rapport à leur état naturel, s'ils sont produits à l'aide d'un procédé technique ou s'ils sont utilisables pour une application industrielle précise sont donc brevetables.

Les micro-organismes génétiquement modifiés sont brevetables de la même façon s'ils répondent aux critères de brevetabilité.

Le micro-organisme doit être déposé auprès d'une autorité de dépôt. Le traité de Budapest de 1977 établit une reconnaissance internationale entre les États contractants, 80 à ce jour, dans la mesure où les micro-organismes sont déposés dans l'une des 46 autorités de dépôt internationales (Traité de Budapest sur la reconnaissance internationale du dépôt des micro-organismes aux fins de la procédure en matière de brevets (modifié le 26 septembre 1980)).

En France, l'autorité de dépôt internationale (ADI) est la Collection Nationale de Culture de Micro-organismes (CNCM) de l'Institut Pasteur. Cette CNCM est la seule ADI en France et la deuxième en Europe par rapport au nombre de dépôts reçus depuis l'obtention du statut ADI en 1984 d'après l'Institut Pasteur.

#### *8.1.6.3 Régulation par la DGCCRF*

Au niveau national, une autorité de régulation des compléments alimentaires est nécessaire. Il s'agit de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes. Cette instance est sous tutelle du ministère français de l'économie et des finances. Son rôle est de s'assurer que les laboratoires vendant des probiotiques n'utilisent que des allégations de santé scientifiquement prouvées. Elle vérifie l'application sur le sol français, des normes autour des compléments alimentaires actées par la Commission Européenne. Elle s'assure que ces compléments alimentaires ne communiquent pas sur des allégations thérapeutiques.

#### *8.1.6.4 Sécurité et probiotiques utilisés*

Ils sont tous regroupés dans la base de données QPS (Qualified Presumption of Safety) de l'EFSA. C'est une liste, dite de présomption d'innocuité, qui contient toutes les souches dont les autorités sont sûres de l'innocuité. Elle est utilisée pour l'évaluation des micro-organismes et est délivrée par l'EFSA chaque année. Elle définit les probiotiques pouvant être utilisés pour composer des compléments alimentaires.

#### *8.1.6.5 Normes alimentaires : Le codex Alimentarius*

Le Codex Alimentarius est un recueil de normes alimentaires adoptées au niveau international et de textes apparentés présentés de manière uniforme. Ces normes alimentaires et textes apparentés visent à protéger la santé des consommateurs et à assurer des pratiques loyales dans le commerce des produits alimentaires.

Les publications du Codex Alimentarius ont pour but de guider, de promouvoir l'élaboration et l'établissement de définitions et de prescriptions relatives aux aliments. Cela afin de faciliter leur harmonisation et les échanges internationaux.

En Décembre 2017, l'IPA (International Probiotic Association) a présenté une proposition au Codex Alimentarius. Dans cette proposition, l'IPA souhaitait une définition plus développée que celle de l'ONUAA/OMS (2001), et revue par Hill et al. (2014). Pour l'IPA, les aspects « micro-organismes vivants », « quantités suffisantes » et « avantage pour la santé de l'hôte » devaient être définis et traités individuellement.

L'IPA souhaitait aussi l'établissement de critères de sécurité pour protéger la santé publique.

L'ensemble des propositions de l'IPA a été rendu à la commission du Codex Alimentarius sous forme d'un document de travail, préparé par l'Argentine (Document de travail concernant les directives harmonisées sur les probiotiques destinés à une utilisation dans les aliments et les compléments alimentaires, 2018).

Il est demandé entre autres, « l'élaboration d'une norme ou de directives, ainsi qu'un cadre harmonisé pour les probiotiques... » pour « ... garantir et pérenniser des produits probiotiques de qualité à l'échelle mondiale ».

Ce document de travail demande aussi une norme élaborée par le Codex. Ce dernier apportera « une définition harmonisée des probiotiques entre les pays membres du Codex » et des exigences sur les probiotiques pour protéger la santé du consommateur ainsi qu'« une pratique équitable » au niveau du commerce international.

Quant au terme « probiotique », l'IPA souhaite qu'il soit « employé uniquement pour des produits qui contiennent des micro-organismes vivants avec un nombre de souches bien définies et viables, qui répondent à des attentes raisonnables en termes de bénéfices en faveur du bien-être de l'hôte ».

Ce document de travail demande au Codex Alimentarius une harmonisation de la définition du terme « probiotique » au niveau international ainsi que des normes pour protéger les consommateurs et favoriser le commerce international.

#### *8.1.6.6 Encadrement des allégations de santé*

Pour diminuer le nombre de ces allégations, l'Union Européenne a demandé à l'EFSA en 2007 de passer au crible toutes les allégations de santé présentes sur le marché, c'est cette agence qui fournit des avis scientifiques à la Commission européenne. En juillet 2008, la Commission a demandé à cet organisme de lui donner un avis scientifique sur les allégations de santé pouvant être acceptables dans l'Union européenne et de lui fournir un projet de liste contenant 4185 entrées sélectionnées parmi les 44 000 allégations communiquées par les États Membres.

Elle termine en 2011 l'évaluation des allégations de santé fonctionnelles génériques, et conclut ses 3 ans de travaux, 35 évaluations, soit 2758 allégations de santé fonctionnelles génériques portant sur des aliments, en vue de déterminer si elles reposaient sur des bases scientifiques solides. Sur ces 2759 allégations, 331 ont été retirées et 1 548 allégations relatives à des « produits à base de plantes » ont été mises en attente par la Commission en attendant de déterminer la manière de procéder pour celles-ci.

D'après Madame C., « la législation évoluera que si les risques sont avérés ». La seule évolution prise est la loi sur l'interdiction d'alléguer dispositif médical aux probiotiques. Pour monsieur E., les dossiers d'autorisations de mise sur le marché des LBP doivent être améliorés, car : « les dossiers ne sont pas assez détaillés sous certains aspects comme la description des cryoprotectants dans la lyophilisation ou les phages présents dans les bactéries ».

Un consortium de sociétés européennes biopharmaceutiques a créé *l'Intestinal Microbiome-based Medicines European Task Group (IMM-ETG)*. Ce groupe est axée sur création de propositions avec des recommandations pour un cadre réglementaire européen commun pour les MMP. L'*IMM-ETG* est sous le giron de Pharmabiotic Research Institute, qui apporte un soutien réglementaire au *IMM-ETG*.

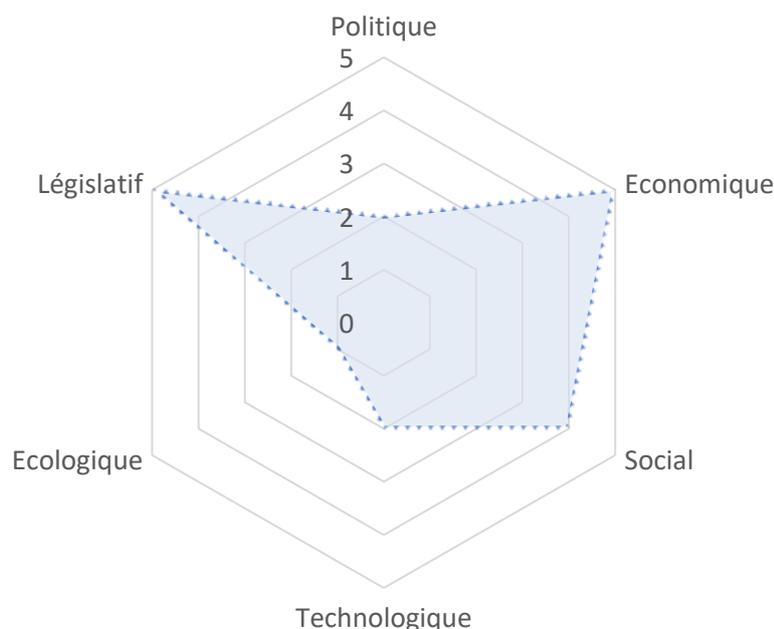
Son but sera entre autres, d'encadrer au niveau européen les FMT. Le cadre pharmaceutique existant (la directive 2001/83 / CE10) s'applique déjà à tout produit dérivé de selles humaines et fabriqué de façon routinière selon un procédé industriel. Pour l'*IMM-ETG*, toute proposition de classification des selles en tant que tissus ou cellules humains ne doit pas modifier pas le statut de médicament.

Pour L'*IMM-ETG*, il est également nécessaire de définir ce qu'on entend par « procédé industriel » ou « fabrication industrielle », étant donné que ces termes donnent la démarcation entre les législations sur le sang, les tissus et les cellules et les médicaments. A ce jour, aucune définition juridique n'est fournie dans aucun des instruments législatifs, ce qui a conduit aux différences d'interprétation et la nécessité d'une clarification de la part de la Cour européenne de justice (Mikkelsen TA, *et al.* 2020).

Le marché des probiotiques a fortement évolué depuis une dizaine d'années, le marché des compléments alimentaires a pris de l'ampleur et se stabilise. Le marché des médicaments (LBP, FMT et consortimus) quant à lui, n'est encore qu'au stade de développement et n'arrivera pas avant quelques années sur le marché des probiotiques.

### Conclusion :

**À la suite de cette analyse PESTEL, il est possible de dégager 3 leviers :**



**Figure 12 :** Hexagone sectoriel développé en fonction des données PESTEL du marché des probiotiques

- **Le domaine économique** : Il s'agit d'un marché en évolution. Nous arrivons à une stabilisation du marché des compléments alimentaires. Ce marché repartira à la hausse lors de l'arrivée des médicaments microbiotiques. On estime le marché des MMP à plus de 2,1 milliards de dollars d'ici 2030, avec une croissance annuelle de plus de 38%, il constitue un levier important.
- **Le domaine législatif** : A ce niveau, tout reste à faire. La complexité de ce marché au niveau réglementaire nécessite des ajustements législatifs et des dossiers d'AMM au fur et à mesure des innovations. Les instances réglementaires ont encore peu de reculs sur le marché des probiotiques. Les entreprises du secteur ont fait des demandes afin d'homogénéiser les définitions réglementaires au niveau mondial sans succès pour le moment, c'est un frein au marché.
- **Le domaine social** : La demande croissante de naturalité par les consommateurs est à prendre en considération par les entreprises. Les consommateurs sont de plus en plus renseignés dans le domaine des probiotiques via la presse grand public et les livres évoquant le sujet. La demande sera donc de plus en plus forte et de plus en plus précise au fil du temps.

## 8.2 Analyse des Forces de Porter

### 8.2.1 Pouvoir de négociation des fournisseurs

Peu de laboratoires fabriquent leurs propres souches. Ils font souvent appel à des manufacturiers. Ces derniers vendent aux laboratoires des souches qu'ils ont préalablement isolés. Des études pré-cliniques et cliniques sont ensuite réalisées afin de leur alléguer des propriétés protectrices et bénéfiques sur l'organisme.

Ces souches sont ensuite cataloguées et proposées aux laboratoires qui vont ensuite choisir ces souches en fonction de leurs projets (contre la diarrhée, la constipation, stimulation du système immunitaire...).

Ce marché de la production de souches microbiotiques pour la fabrication de compléments alimentaires contient finalement peu d'acteurs au niveau mondial, il est sous la forme d'un oligopole.

- **Biose industrie** : Fabricant de médicaments microbiotiques basé à Aurillac. Ce dernier a fait en Juillet 2020 une levée de fond de 30 millions d'euros afin de développer et produire des LBP et permettre son développement aux États-Unis (France 3 Région Rhône-Alpes publié le 22/07/2020).
- **Danisco®** : Entité qui développe les probiotiques pour différents marchés. Rachetée en 2011 pour 5,8 milliards de dollars, elle appartient à l'entreprise canadienne DuPont (Communiqué DuPont, 2011).
- **Biogaia** : Entreprise suédoise fondée en 1990, spécialisée dans la recherche et le développement de souches brevetées pour renforcer la flore des enfants et nourrissons. Ils vendent directement leurs probiotiques en pharmacie. Pour le premier semestre 2019, ils développent un chiffre d'affaires de 36,30 millions d'euros (Communiqué Biogaia, 2020).
- **Chr. Hansen** : Entreprise danoise spécialisée en bioscience, les probiotiques représentent 21% de leur chiffre d'affaires total soit plus de 200 millions d'euros sur la période 2017-2018 (Communiqué Chr-Hansen, 2019).

- **Lallemand Inc** : Société canadienne privée, fondée à la fin du XIXème siècle qui se spécialise dans le développement, la fabrication et la commercialisation de levures et de bactéries.

Les souches utilisées dans les compléments alimentaires sont produites en tonnes puisque c'est un marché avec des volumes importants de produits. Les fournisseurs sont généralement présents au plus près des marchés régionaux car les souches vivantes sont fragiles. Quant aux souches utilisées dans la fabrication de médicament, nous retrouvons des volumes de production de l'ordre du kilogramme car pour le moment, ces produits sont encore dans une phase de développement. Les fournisseurs ne sont donc pas obligés de produire dans la région du marché car le transport est plus facile pour de faibles volumes.

Les entreprises Danone, Nestlé et Yakult sont aussi des producteurs de souches microbiotiques, ils sont spécialisés avant tout dans la production de yaourt ou de boissons fermentées.

### 8.2.2 Pouvoir de négociation des clients

Nous pouvons identifier deux types de clients :

- Les laboratoires distributeurs qui n'ont pas de centre de recherche. Ils vont développer leurs produits avec des fournisseurs de souches du marché. Les clients pourront négocier avec le fournisseur le prix du produit fini suivant les souches utilisées et les volumes commandés.
- Les clients finaux qui ont entre 30 et 50 ans et appartenant à une catégorie socio-professionnelle favorisée. Ce sont en majorité des femmes (80%) de plus de 50 ans en couple et avec des enfants. Elles achètent les compléments alimentaires pour toute la famille car elles ont confiance en ce type de produit. Malgré un profil type restrictif, il s'est vendu en 2018 plus de 11,3 millions de boîtes de probiotiques en pharmacie (Données OpenHealth, 2019) soit plus d'une boîte par jour par pharmacie en France. C'est un marché important, avec une base de clientèle qui augmente chaque année.

Sur ce marché, les professionnels de santé influencent encore fortement l'achat final. La majorité des consommateurs connaissent les probiotiques par leur médecin traitant ou leur pharmacien, cela fait suite à une demande du consommateur auprès du professionnel de santé à la suite d'un inconfort.

Le pharmacien ou le médecin vont éduquer le consommateur sur les probiotiques puis vont lui proposer les produits qu'ils connaissent pour diminuer, voire supprimer, cet inconfort. Les personnes de 30 à 50 ans ont plus confiance envers leur médecin ou leur pharmacien pour les conseiller sur des probiotiques plutôt qu'internet et la famille (Etude Harris Interactive, 2019).

Ce sont donc les professionnels de santé que les laboratoires doivent former et éduquer. Les médecins généralistes peuvent prescrire des probiotiques en complément d'un traitement antibiotique ou pour une cure saisonnière. Le pharmacien conseille les produits qu'il a en stock et sur lesquels il est formé.

Les laboratoires historiques forment les professionnels de santé afin de toucher le plus de consommateurs possibles.

Les laboratoires arrivant sur ce marché n'ont plus la possibilité d'utiliser ces canaux en raison de la multitude de concurrents. Les nouveaux entrants (tel que Sanofi) pour se différencier des laboratoires historiques, (Pileje, Aragan...) décident d'éduquer directement le grand public par le biais de publicités multicanales.

Le pouvoir des professionnels de santé reste important sur ce marché. Ils détiennent une connaissance que ne possède pas le consommateur et qui est matérialisée par un diplôme attestant de la maîtrise de compétences et de notions dans ce domaine. Avec l'éducation des consommateurs sur les probiotiques, les pharmaciens doivent de plus en plus prendre en compte leurs demandes en termes de produits. Si certains probiotiques devenaient à être remboursés, le chemin de validation du prix serait identique à celui d'un médicament classique.

### 8.2.3 Nouveaux entrants

Les probiotiques sont considérés comme des produits techniques, cela peut bloquer l'arrivée sur ce marché des nouveaux entrants. Il est nécessaire d'acheter une licence auprès de fournisseurs de souches ou de développer ses propres souches. L'arrivée sur ce marché ces 5 dernières années d'acteurs importants, tel que Sanofi ou Boiron, ont bloqué l'arrivée de plus petits laboratoires par d'importants moyens commerciaux et des produits à prix bas (moins de 15 euros). La substitution est très forte entre les différents concurrents sur les segments dits « classiques » (immunité et digestion).

Avec un marché de plus en plus saturé, les nouveaux entrants, dans le marché des compléments alimentaires, doivent présenter des produits de plus en plus techniques. Les laboratoires entrants doivent maintenant avoir des probiotiques dits « 2.0 », ce sont des compléments alimentaires avec des souches plus spécifiques, avec des études cliniques de l'efficacité à l'appui. Ces compléments alimentaires avec des bénéfices reconnus sur la santé du consommateur commencent à arriver sur le marché comme EnteroSatys® de Targedys à base de *Hafnia alvei* HA4597 (Legrand, R. *et al.* 2020).

Cette augmentation de la technicité va s'accroître dans quelques années avec l'arrivée des médicaments microbiotiques d'ici 2025.

### 8.2.4 Produits de substitution

Les produits de substitution des probiotiques sont ceux ayant les mêmes effets sur l'organisme que les souches. On retrouve un large éventail de produits et de médicaments ayant une action sur la digestion, la perte de poids, l'immunité, le stress, etc. Ces produits de substitution étant souvent moins chers que les probiotiques, le danger de substitution est important.

Il peut y avoir des substitutions entre les produits s'ils contiennent les mêmes souches. La naturalité et la technicité de ces produits peuvent répondre à une demande d'une partie de la population.

Les médicaments microbiotiques quant à eux sont des produits très techniques, avec des études pré-cliniques et cliniques, ils répondent spécifiquement à des affections. C'est le médecin qui aura le dernier mot sur la prescription ou non de médicaments microbiotiques.

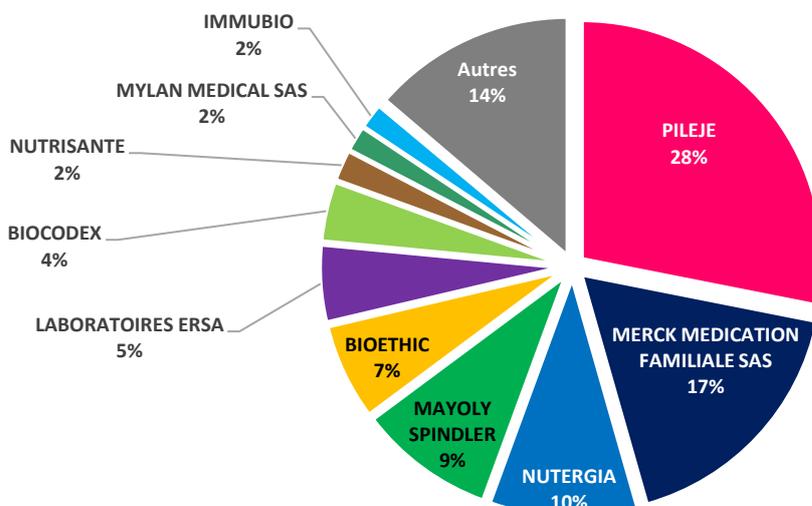
Ces derniers seront possiblement en compétition avec des molécules déjà présentes sur le marché. Les médicaments microbiotiques devront avoir un meilleur taux de réponse et moins d'effets secondaires que ces molécules pour que le médecin fasse la substitution.

### 8.2.5 État de la concurrence

La concurrence doit faire face essentiellement à deux barrières : la barrière réglementaire et la barrière technique. La réglementation autour des compléments alimentaires à base de probiotiques est très stricte, elle doit être prise en compte dans le développement des produits car c'est un frein dans la communication au consommateur. Quant à la barrière technique : isoler une souche puis l'étudier et développer des études cliniques autour est très onéreux. Cette barrière reste assez fragile puisque les laboratoires préfèrent acheter à un fournisseur de souches une licence plutôt que de se lancer dans le développement.

Pour ceux qui souhaitent développer des probiotiques plus techniques ou des LBP, ils peuvent acheter une licence à une banque de souche ou établir un partenariat scientifique.

De plus, au 31 Mai 2019, le top 10 du marché des compléments alimentaires à base de probiotiques se partage plus de 85% du marché en pharmacie (Données OpenHealth)



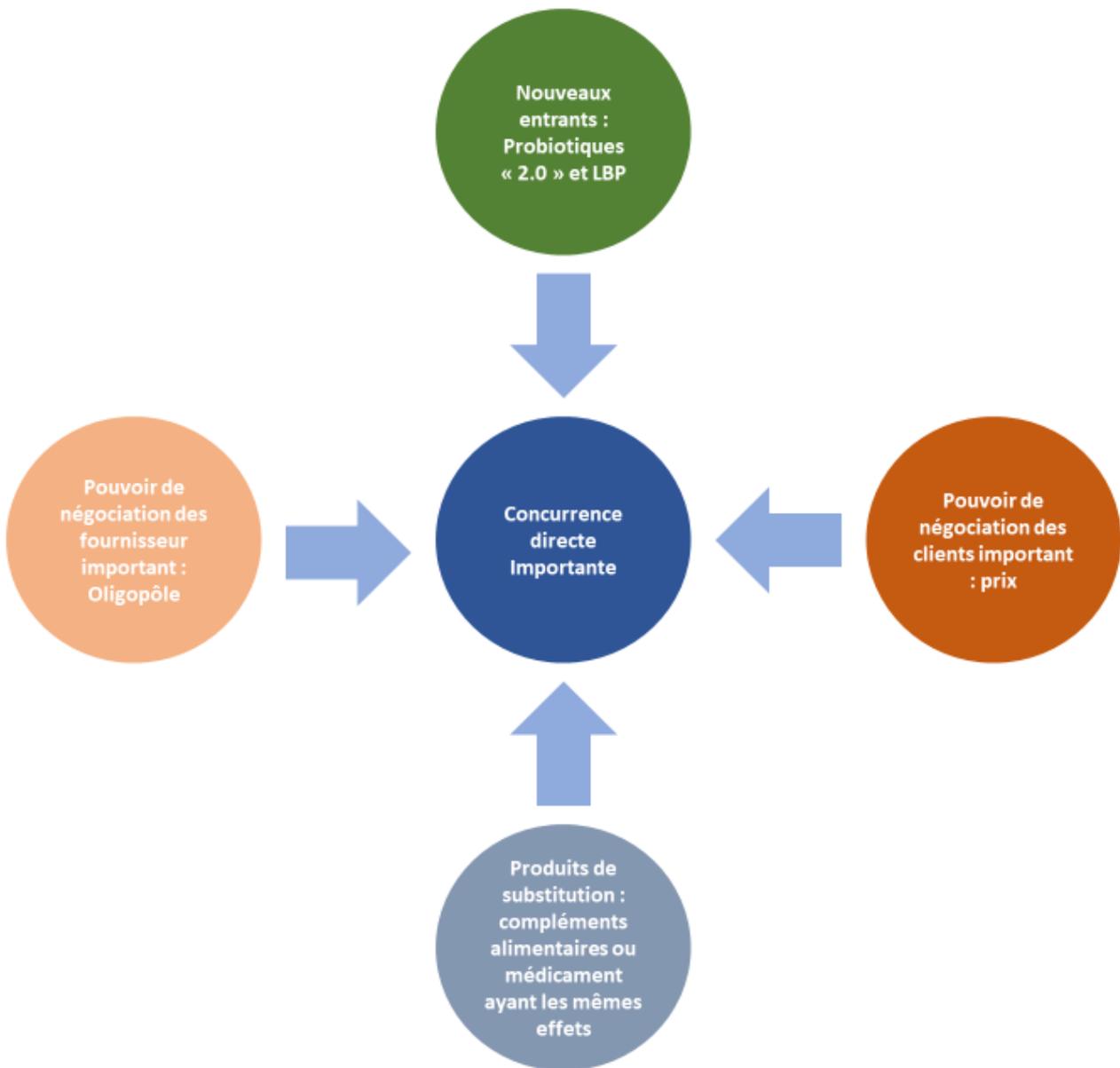
**Figure 13** : Segmentation du marché des probiotique entre les 10 premières firmes (Part de marché du Top 10 selon OpenHealth en 2019)

Depuis 2014, le nombre de concurrents sur le marché des probiotiques augmente. En mai 2019, ce sont 80 laboratoires qui se partagent le marché (données Openhealth mai 2019). C'est un marché de 180 millions d'euros pour un volume de 10,3 millions d'unités (sur 12 mois glissants) avec une croissance de 10,8%. Le top 3 (Pileje, Merck et Nutergia) cumule plus de 53% des parts de marché en mai 2019.

Il existe une forte concurrence au sein du marché. Cette concurrence amène à des produits toujours plus innovants et techniques. Cette concurrence va évoluer et se fera moins importante avec l'arrivée des médicaments microbiotiques offrant un large choix de solutions. Pour le moment il y a peu d'entreprises engagées dans ce type de thérapie. Les laboratoires développant des médicaments ne sont pas ou peu dépendants des fournisseurs de souches puisqu'ils développent leurs propres souches. Les innovations sont donc partagées entre les fournisseurs, les acteurs et les nouveaux entrants fragilisant le pouvoir de négociation des acteurs.

#### **Conclusion :**

**Le marché des probiotiques arrive à un tournant. Après la forte croissance du marché des compléments alimentaires ces 10 dernières années, le marché ralentit. Ce sont les laboratoires du top 10 qui se sont appropriés le marché. Les données et recherches sur le sujet ont avancé pendant ces 10 ans, et maintenant, les nouveaux entrants arrivent avec des produits de plus en plus techniques comme les probiotiques 2.0 et les médicaments microbiotiques. Les laboratoires entrants doivent maintenant établir des études pré-cliniques et cliniques sur leurs souches afin de pouvoir entrer sur le marché, cela crée un véritable frein financier. Seuls de gros laboratoires ou des start-ups ayant réalisés des levées de fonds peuvent se permettre de faire ces études.**



*Figure 14 : Analyse des Forces de Porter avec les exemples du marché des probiotiques*

## 8.3 Analyse AFOM (Atouts, Faiblesses, Opportunités, Menaces)

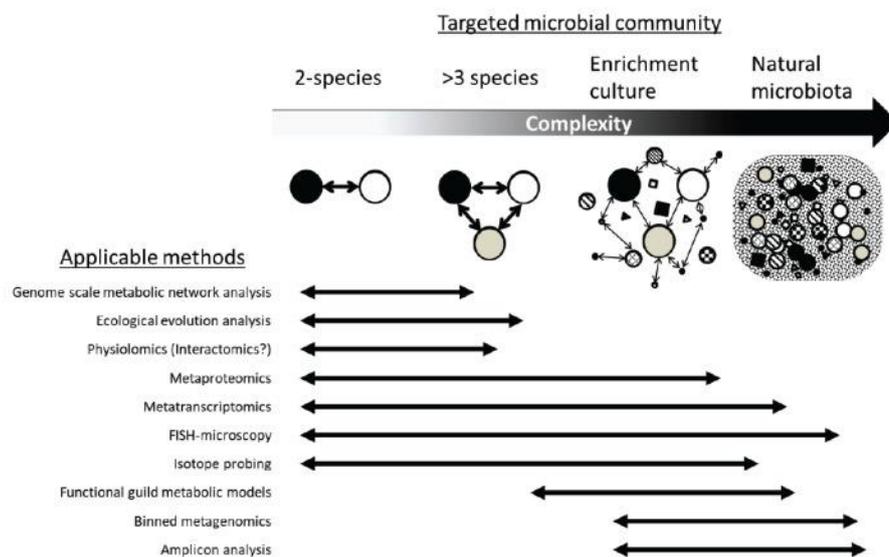
### 8.3.1 Atouts

- Certaines souches sont connues depuis plus de 100 ans pour leurs bienfaits, cela nous permet d'avoir un recul significatif dans leur utilisation.
- Le marché mondial des probiotiques selon Expansion Consulteam est de 4,3 milliards de dollars en 2017, il devrait atteindre 5,1 milliards en 2020. Le marché des probiotiques en tant que complément alimentaire a actuellement une croissance de 3% qui devrait se confirmer jusqu'en 2021 (Expansion Consulteam, 2018).
- Les souches utilisées sont prélevées sur des individus sains, elles sont donc inoffensives pour l'homme si son système immunitaire est actif. Un dosage en dizaine de milliards de souches sur le court terme n'est pas considéré comme dangereux pour le consommateur. Il y a donc peu de contre-indications sur ce type de produits. La liste de présomption d'innocuité reconnue (QPS) pour l'évaluation des micro-organismes est délivrée par l'EFSA chaque année (Ricci, Allende, et al, 2018).

### 8.3.2 Faiblesses

- Nous avons peu de recul sur le rôle de chaque souche au sein de notre microbiote. Il en résulte une absence de formation des professionnels de santé durant leurs études sur le sujet.
- Au niveau réglementaire, il existe un flou juridique autour du terme « probiotique ». Il n'a pas la même signification partout en Europe même s'il y a une demande de la part des professionnels du secteur d'uniformiser la réglementation au niveau mondial.
- L'étude des souches et la fabrication des médicaments microbiotiques sont plus complexes que la fabrication de médicaments ou biomédicaments. Cela fait des probiotiques des produits techniques. Il en résulte un prix important par rapport aux molécules de synthèse qui ont les mêmes effets.

- Le marché des probiotiques est avant tout un marché rencontré dans les pays développés ou à fort pouvoir d'achat.
- Les dix premières entreprises de ce marché (figure 13) sont des PME (<250 salariés). Ce sont des entreprises fragiles et peu armées face aux grands groupes internationaux (Procter & Gamble, Unilever etc.).
- Le domaine des probiotiques est encore un domaine peu connu. Les avancées au niveau de la recherche se font principalement sur des produits mono ou bi-souches car au-delà, le nombre d'interactions entre les souches complexifie les recherches (Figure 15).



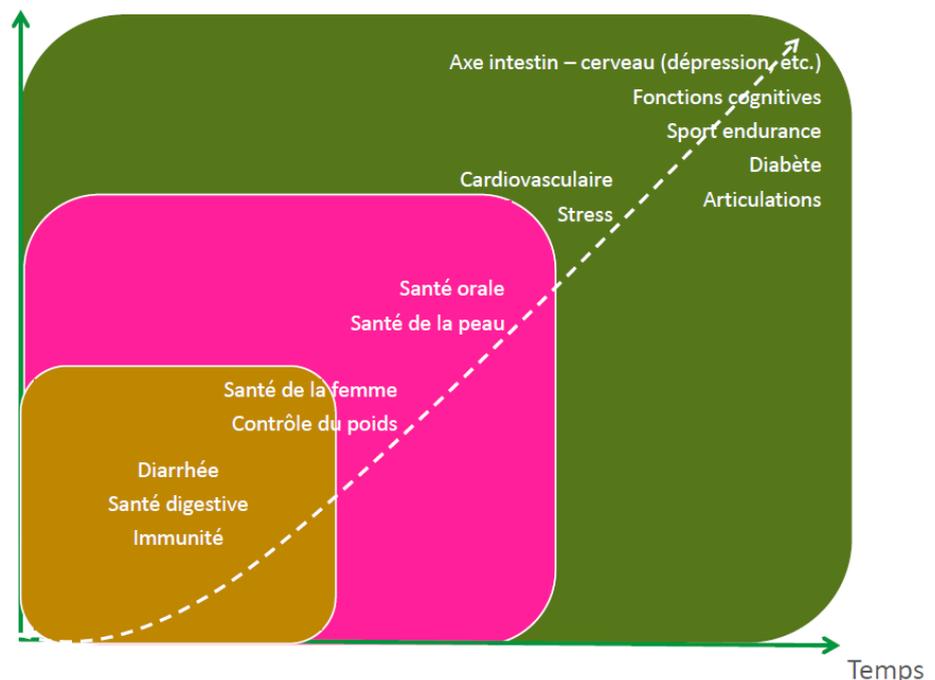
**Figure 15 :** Explication de la complexité des interactions en fonction de l'écosystème (Haruta et al., 2018)

### 8.3.3 Opportunités

- Selon les estimations de Rootsanalysis, le marché des produits thérapeutiques à base de microbiome devrait valoir plus de 2,1 milliards \$ d'ici 2030, avec une croissance annuelle de plus de 38% (Rootsanalysis, 2020). Nous pouvons considérer ce marché comme un marché de niche puisqu'il représentera environ 0,2% du marché mondial des médicaments (En 2019, le marché mondial du médicament a atteint 1106 milliards de dollars de chiffre d'affaires selon IQVIA).

- L'utilisation de nouvelles technologies en recherche (comme l'intelligence artificielle) permettra à terme le développement de traitements en fonction du microbiome du patient.
- Pour Monsieur E., l'achat d'une souche seule coûte peu (moins de 100 K€). Ce prix est relativement faible par rapport à une licence pour une molécule (minimum 150 K€). Ce qui est un point important dans le développement d'un LBP.
- Le marché des probiotiques est un marché vaste avec peu de compétition directe entre les laboratoires. D'une part, cette faible concurrence s'explique par l'augmentation des sphères thérapeutiques et des indications permises par l'avancée des recherches (Cf Figure 16). D'autre part, la galénique utilisée est de plus en plus innovante.

Nombre de sphères thérapeutiques



**Figure 16** : Sphères thérapeutiques développées en fonction du temps  
(Expansion Consulteam, 2019)

- Certains laboratoires (comme Pileje) développent des produits vétérinaires à base de ferments lactiques. Ils peuvent être donnés aux animaux domestiques (chiens, chats, volaille...) afin d'améliorer leur transit intestinal.

- Au sein des médicaments microbiotiques, il existe un large éventail de produits afin de guérir le patient via son microbiome tel que le FMT, les consortiums ou les LBP développés plus haut dans la thèse (5.4 Distinction entre les différents médicaments microbiotiques).

#### 8.3.4 Menaces

- Sur certaines pathologies, les probiotiques se retrouvent en compétition avec des molécules de synthèse déjà existantes. Pour que les médicaments à base de probiotiques intéressent les prescripteurs, il sera nécessaire de mettre en place des études comparatives avec les molécules déjà existantes.
- Les probiotiques étant des produits techniques, leur prix sur le marché est assez élevé. Il y a un risque que les médicaments microbiotiques soient onéreux. Si c'est le cas, le remboursement de ses thérapies par les mutuelles ou l'état sera nécessaire pour que le traitement puisse être réellement pris par le patient.
- Les LBP peuvent concurrencer les compléments alimentaires à base de probiotiques en OTC si le laboratoire ne choisit pas le remboursement.
- De grands groupes issus de l'agro-alimentaire comme Procter & Gamble arrivent sur la marché de l'officine. Ce sont des groupes avec des moyens commerciaux et humains supérieurs aux moyens des laboratoires sur le marché.

**Conclusion :**

<b>Forces</b>	<b>Opportunités</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Probiotiques connus depuis plus de 100 ans</li><li>• Marché mondial des probiotiques de 5,1 milliards de dollars en 2020</li><li>• Produits sans effets secondaires sur des personnes saines</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thérapies personnalisées</li><li>• Peu de concurrence sur le marché des médicaments microbiotiques</li><li>• Marché à 2,1 milliards de dollars avec une forte croissance</li><li>• Le prix de la licence d'une souche est encore faible</li><li>• Marché vétérinaire en développement</li></ul>
<b>Faiblesses</b>	<b>Menaces</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Domaine encore peu connu</li><li>• Les recherches avancent à tâtons</li><li>• Peu de recul sur le sujet</li><li>• Réglementation très contraignante, et inégale au sein de l'Union Européenne</li><li>• Prix important</li><li>• Entreprises fragiles</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risque de concurrence entre les probiotiques et les molécules synthétiques pour une même thérapie</li><li>• Prix important des médicaments microbiotiques</li><li>• Concurrence des LBP avec les compléments alimentaires en OTC</li><li>• Arrivée de grands groupes issus de l'agro-alimentaire avec de forts moyens financiers</li></ul>

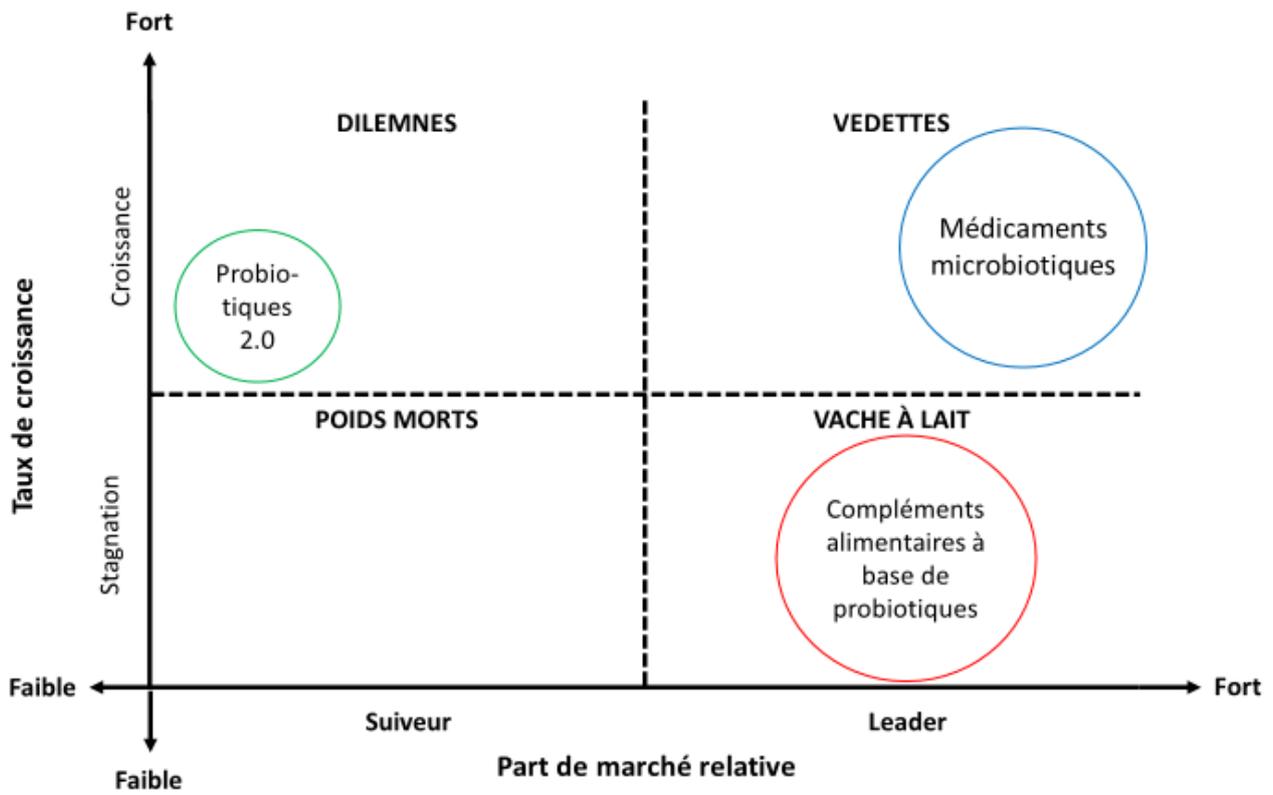
*Tableau 7 : Etude du marché des probiotiques par une analyse AFOM*

## 8.4 Analyse Matrice BCG

On peut segmenter le marché des probiotiques en 3 parties bien distinctes :

- **Les compléments alimentaires à base de probiotiques** : Ce marché contient les produits développés majoritairement pour répondre à des besoins dits « classiques » comme l'immunité, la digestion ou rééquilibrer de la flore vaginale. Ce marché de 222 millions d'euros en France en 2019 (IQVIA, 2019) avec une croissance prévue à 3% en 2022 se stabilise. Dans la matrice BCG, les compléments alimentaires à base de probiotiques ont une activité dite de « vache à lait », c'est un marché rentable pour les entreprises.
- **Les compléments alimentaires à base de probiotique dits « 2.0 »** : Ce marché comprend les compléments alimentaires à base de probiotiques de nouvelle génération. Ce sont des produits plus techniques, avec des études cliniques mais qui n'ont pas fait les démarches pour devenir des LBP. Ce sont des produits plus chers que les compléments alimentaires à base de probiotiques. C'est un marché jeune qui peut être un moteur de croissance pour le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques. Dans la matrice BCG, ces « probiotiques 2.0 » ont une activité « dilemme », c'est-à-dire que l'activité est considérée à risque. Les entreprises développant ce type de produit devront acquérir une part de marché suffisante pour pouvoir rentabiliser les frais engagés.
- **Les médicaments microbiotiques** : Ce marché contiendra tous les médicaments à base de microorganismes vivants (FMT, LBP, consortiums), il devrait valoir plus de 2,1 milliards \$ d'ici 2030, avec une croissance annuelle de plus de 38% (Rootsanalysis, 2020). Dans la matrice BCG, les médicaments microbiotiques sont considérés comme une activité « étoile », c'est-à-dire que ce marché nécessite des investissements importants avant de devenir rentable.

**Conclusion :**



*Figure 17: Etude du marché des probiotique avec une analyse matrice BCG*

## 8.5 Discussion des résultats de l'analyse du marché

Le marché des probiotiques dans le domaine de la santé comprend 3 marchés distincts :

- **Le marché des compléments alimentaires** : Ce sont des produits contenant des souches microbiotiques pouvant être associés à des vitamines ou des minéraux reliés à une ou plusieurs allégations de santé permettant de répondre à des besoins dits « classiques » comme l'immunité, la digestion ou le rééquilibrage de la flore vaginale.
- **Le marché des probiotiques dits « 2.0 »** : Ce sont des compléments alimentaires à base de probiotiques de nouvelle génération. Ce sont des produits plus techniques, avec des études cliniques mais qui n'ont pas fait l'objet de démarches pour devenir réglementairement des médicaments. Ce sont donc des produits plus chers que les compléments alimentaires à base de probiotiques. On retrouve dans ce marché des produits ayant un effet sur la perte ou le gain de poids. C'est un marché pouvant être moteur de croissance pour le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques.
- **Le marché des médicaments microbiotiques** : Il contient toutes les thérapies à base de souches microbiennes (FMT, LBP et autres). Pour le moment, aucun dossier d'AMM n'a été validé par une instance réglementaire (FDA ou EMA).

Après une forte croissance du segment des compléments alimentaires ces 10 dernières années, le marché arrive à maturité.

Ce marché appartient majoritairement aux laboratoires du top 10 qui se sont appropriés le marché au fil des années en formant les médecins et pharmaciens sur leurs produits. Il est à noter que les fabricants et fournisseurs de souches ont aussi un rôle important sur ce marché puisque ce sont eux qui vendent aux laboratoires les souches qui seront vendues ensuite au client final.

Les avancées de la recherche sur le sujet ont permis de développer des produits de plus en plus techniques et sur des axes thérapeutiques de plus en plus variés (comme les probiotiques 2.0).

Les laboratoires débutant sur ce marché, souhaitant gagner en visibilité face aux concurrents, sont obligés de développer des produits avec des études pré-cliniques et cliniques sur leurs souche. Cela crée un véritable frein financier pour les nouveaux entrants.

Seuls des laboratoires avec d'importants moyens financiers, ou des start-ups ayant fait des levées de fonds peuvent se permettre de faire ces études. L'arrivée prochainement des médicaments microbiotiques confirme cette montée en qualité des probiotiques.

Selon des experts, la vente de médicaments microbiotiques atteindra 2,1 milliards \$ d'ici 2030, avec une croissance annuelle de plus de 38% (Rootsanalysis, 2020). C'est un marché vaste, encore peu connu où les produits ne sont pas encore commercialisés. La concurrence sur ce marché est pour le moment faible, avec des licences de souches moins chères que celles de molécules classiques. La complexité technique de développement de médicaments à bases de souches vivantes devrait impacter le prix de la thérapie avec une incertitude importante sur le remboursement de ces thérapies.

Le risque de concurrence entre les probiotiques et les molécules synthétiques pour une même thérapie est fort même si les thérapies à base de probiotiques seront personnalisées en fonction du microbiome des patients.

Concernant la réglementation de ce nouveau type de produit, les autorités de santé ont peu de recul et les dossiers d'AMM devront répondre à des exigences réglementaires croissantes. Nous attendons la validation par la FDA du produit SER-109 développé par le laboratoire Seres Therapeutics contre l'infection récurrente au *Clostridium difficile*, pour le moment en phase III d'essai clinique. Il deviendrait le premier médicament microbiotique à arriver sur le marché. Pour le moment, ce sont surtout les start-ups qui travaillent sur ces thérapies innovantes. Les laboratoires pharmaceutiques attendent des études prometteuses pour racheter ou travailler avec elles. Certains fonds d'investissements ou laboratoires investissent dans ces start-ups lors de levées de fonds comme le laboratoire Biocodex qui a investi dans avec les entreprises Targedys et Maât pharma.

Sur la réglementation des probiotiques en général, de nombreux points restent à améliorer. La complexité de ce marché au niveau réglementaire nécessite des ajustements législatifs pour les compléments alimentaires et l'amélioration des dossiers d'AMM au fur et à mesure des innovations.

Les agences gouvernementales (FDA et EMA) ont pour le moment peu de recul sur le marché des probiotiques du fait du peu de médicaments étudiés. Pour le moment, seul SER-109 de Seres Therapeutics est en phase 3. Cette thérapie à base de transfert de microbiote contre l'infection récidivante au *Clostridium difficile* ouvrira la voie aux autres médicaments microbiotiques.

Les entreprises du secteur souhaiteraient une homogénéisation au niveau international des définitions réglementaires car pour le moment, la législation entourant les probiotiques au sein du cadre des compléments alimentaires est très différente d'un pays à l'autre.

Les entreprises présentes sur le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques vont devoir se préparer à l'arrivée dans quelques années de nouvelles concurrences sur ce marché. Premièrement, certains laboratoires choisiront de mettre leurs médicaments microbiotiques en vente hors prescription sur ce marché, ce qui renforcera la concurrence. Deuxièmement, la majorité des entreprises présentes sur le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques sont des entreprises de taille moyenne. Elles font face depuis peu à l'arrivée de grands groupes issus de l'industrie pharmaceutiques et de l'agro-alimentaire avec de forts moyens commerciaux (Sanofi, Procter & Gamble, etc.). L'arrivée de ces multinationales et des médicaments microbiotiques en OTC sur ce marché peuvent à terme, changer complètement sa dynamique.

Les consommateurs et les patients sont de plus en plus renseignés sur ce domaine, ils trouvent dans les probiotiques des alternatives à certains traitements préventifs comme l'amélioration du transit intestinal ou du système immunitaire. La demande sera donc de plus en plus forte et de plus en plus précise au fil du temps.

Les professionnels du secteur attendent beaucoup de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans l'étude des interactions au sein du microbiote et celles avec son environnement.

La complexité du microbiote intestinal et le fait que le microbiome varie d'un individu à l'autre, ne permettent pas de connaître, dans sa totalité, les souches bénéfiques et celles délétères à son bon fonctionnement.

Quant aux professionnels de santé, l'intérêt porté aux probiotiques va continuer de croître ces prochaines années parallèlement aux avancées scientifiques dans ce domaine.

## 8.6 Perspectives pour les professionnels du secteur des probiotiques

Acteurs	Perspectives
<p style="text-align: center;"><b><u>Industriels</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Développement en fonction du budget : compléments alimentaires à base de probiotiques, probiotiques 2.0 ou médicaments microbiotiques.</li> <li>• Marché des compléments alimentaires se stabilise</li> <li>• Peu de barrières à l'entrée sur ce marché</li> <li>• Forte compétition avec l'arrivée des multinationales axées grande consommation, avec une force commerciale très importante</li> <li>• Importance du prix de vente pour le consommateur</li> <li>• Marché des probiotiques 2.0 peu intéressant, peu de visibilités sur l'avenir de ce marché</li> <li>• Marché médicament microbiotique est en plein développement avec l'arrivée d'innovations importantes</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><u>Fond d'investissements</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le marché des médicaments microbiotiques atteindra 2,1 milliards \$ d'ici 2030, il y a de véritables enjeux sur ce marché</li> <li>• Investissements dans les start-up recommandés lors de levées de fonds avant l'arrivée de laboratoires</li> <li>• Considéré pour le moment comme un marché de niche</li> </ul>

Acteurs	Perspectives
<b><u>Législation</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pression des lobbyistes sur l'harmonisation de la réglementation des compléments alimentaires à base de probiotiques en utilisant la réglementation Italienne (Autorisation d'associer des allégations de santé aux souches)</li> <li>• Les autorités de santé ont peu de recul et les dossiers d'AMM des médicaments microbiotiques, ils doivent encore être améliorés</li> <li>• Attente de la validation par la FDA sur le premier médicament microbiotique (FMT) à arriver sur le marché</li> </ul>
<b><u>Professionnels de santé</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les professionnels du secteur attendent beaucoup de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans les études des interactions au sein du microbiote et celles avec son environnement</li> <li>• Formation nécessaire des professionnels de santé sur le sujet dès l'université</li> <li>• Besoin d'outils permettant de diagnostic, de prescription, de délivrance et de conseil sur ce type de médicament</li> <li>• Utilisation des probiotiques sur de nombreux axes thérapeutiques</li> </ul>
<b><u>Patients</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche de thérapies plus « naturelles », avec moins d'effets secondaires</li> <li>• Thérapies plus adaptées aux patients, en fonction de leur microbiome</li> </ul>

## 9 Conclusion

Depuis 10 ans, le consommateur recherche des produits de plus en plus « naturels », n'ayant pas ou peu d'effets indésirables. Les probiotiques sous forme de compléments alimentaires sont une réponse intéressante pour ces consommateurs souvent éduqués et avec un fort pouvoir d'achat. Le marché des probiotiques se retrouve dans différentes catégories : les compléments alimentaires, les dispositifs médicaux, l'agro-alimentaire, les cosmétiques et les produits vétérinaires. Ces différents marchés ont connu une très forte croissance ces dernières années, tant au niveau de l'offre de produits que de leur utilisation. Cette offre variée se retrouve aussi dans les microbiotes ciblés : les microbiotes intestinaux, buccaux, vaginaux et de la peau sont les plus couramment ciblés. Les produits développés n'ayant plus une action seulement sur la digestion, il existe maintenant des produits contenant des souches qui ont des actions entre autres sur l'axe intestin-cerveau et le système immunitaire. Ce marché des compléments alimentaires à base de probiotiques tend à se stabiliser. Le marché est arrivé à saturation par le grand nombre d'acteurs présents, un large choix de produits et une réglementation autour de ce type de produit qui freine sa croissance. La réglementation du marché est encore disparate entre les pays et diffère surtout au niveau des définitions. Il existe une volonté de la part des associations d'entreprises du secteur d'uniformiser ces définitions. Les experts pensent que le marché des probiotiques se développera avec l'arrivée de produits plus techniques tels que les « probiotiques 2.0 » et les médicaments microbiotiques. Le marché des médicaments microbiotiques est en train d'émerger, celui-ci contient les thérapies à base de souches ou d'écosystèmes bactériens. La transplantation fécale en cas de récurrence au *Clostridium difficile* est un premier pas dans ce sens. Les recherches s'étendent maintenant vers d'autres maladies telles que les maladies auto-immunes, métaboliques ou psychiatriques. Pour le moment, les professionnels de santé sont peu formés lors de leurs études aux médicaments microbiotiques. Il sera nécessaire de donner aux professionnels les outils permettant le diagnostic, la prescription, la délivrance et le conseil sur ce type de médicament. Nous arrivons à une médecine plus personnalisée, où il sera nécessaire d'identifier le microbiote d'un individu avant de le traiter. Le médecin prendra en compte l'écosystème entier du patient et plus uniquement son corps.

# Bibliographie

Actulabo. (Page consultée le 30/11/2020). Iprad tombe dans l'escarcelle de Biocodex. Actulabo. 11 déc 2019

Allouche J. et Schmidt G. Les Outils de la décision stratégique, avant 1980, tome 1, Paris, La Découverte, DL 1995 ; 1995. 122 p.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May ;473(7346) : 174-80. Doi : 10.1038/nature09944.

Arpaia N, Campbell C, Fan X, *et al.* Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013 Dec ; 504(7480) : 451-5. Doi : 10.1038/nature12726.

Babette E. Bensoussan et Craig S. Fleisher, Analysis without paralysis : 10 tools to make better Strategic decisions. FT Press. DL 2008 ; 2008. 240 p.

Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, *et al.* Colonization of the human gut by E. coli and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb ; 20(4) : 859-67. Doi : 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.

Borody TJ, Peattie D, Mitchell SW. Fecal Microbiota Transplantation : Expanding Horizons for *Clostridium difficile* Infections and Beyond. *Antibiotics (Basel)*. 2015 Jul ; 4(3) : 254-66. Doi : 10.3390/antibiotics4030254.

Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T *et al.* Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul ; 107(7) : 1079-87. Doi : 10.1038/ajg.2012.60.

Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020 ; 13(2) : 423-434. Doi : 10.1111/1751-7915.13479.

Cammarota G, Ianiro G, *et al.* European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 ; 66(4) : 569-580. Doi : 10.1136/gutjnl-2016-313017.

Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis : interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun ; 28(2) : 203-209.

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services, CDC ; 2019.

Cenit MC, Nuevo IC, Codoner-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder : new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep ; 26(9) : 1081-1092. Doi : 10.1007/s00787-017-0969-z.

Chandel DS, Perez-Munoz ME, *et al.* Changes in the gut Microbiota after early administration of oral synbiotics to young infants in India. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Aug ; 65(2) : 218-224. Doi : 10.1097/MPG.0000000000001522.

Chang BW, Rezaie A. Irritable bowel syndrome-like symptoms following fecal microbiota transplantation : A possible donor-dependent Complication. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan ; 112(1) : 186-187. Doi : 10.1038/ajg.2016.472.

Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* 2019 Jul ; 27(3) : 615-622. Doi : 10.1016/j.jfda.2018.12.011.

Cordailat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products : the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med.* 2020 Sept ; 52(9) : 1397-1406. Doi : 10.1038/s12276-020-0437-6.

Dadgostar P. Antimicrobial resistance : implications and costs. *Infect Drug Resist.* 2019 Dec 20 ; 12 : 3903-3910. Doi : 10.2147/IDR.S234610.

DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med.* 2019 Nov ; 381(21) : 2043-2050. Doi : 10.1056/NEJMoa1910437.

Diether NE, Willing BP. Microbial fermentation of dietary protein : an important factor in diet–microbe–host interaction. *microorganisms.* 2019 ; 7(1), 19. Doi : 10.3390/microorganisms7010019

Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics : a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013 Nov 15 ; 74(10) :720-6. Doi : 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.

Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM *et al.* Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016 Mar ; 22(3) : 250-3. Doi : 10.1038/nm.4039.

Dublanchet A, Fruciano E. Brève histoire de la phagothérapie [A short history of phage therapy]. *Med Mal Infect.* 2008 Aug ; 38(8) : 415-20. Doi : 10.1016/j.medmal.2008.06.016.

LEEM (page consultée le 07/07/2020). Le microbiote - Santé 2030 [pdf] <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-04/Le%20microbiote%20-%20Sant%C3%A9%202030.pdf>

FitzGerald MJ, Spek EJ. Microbiome therapeutics and patent protection. *Nat Biotechnol.* 2020 Jul ;38(7):806-810. doi: 10.1038/s41587-020-0579-z.

Fondation Pileje. (Page consultée le 20/10/2020) Notre Histoire, [en ligne] <https://www.fondation-pileje.com/qui-sommes-nous-2/>

Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. (Page consulté le 10/09/20). Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina : Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2001. [pdf] [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probio\\_report\\_en.pdf](ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probio_report_en.pdf).

Flint HJ, Scott KP, Louis P, *et al.* The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep ; 9(10) : 577-89. Doi : 10.1038/nrgastro.2012.156.

Hill C, Guarner F, Reid G *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug ; 11(8) : 506-14. Doi : 10.1038/nrgastro.2014.66

Jiménez-Avalos JA, Arrevillaga-Boni G, *et al.* Classical methods and perspectives for manipulating the human gut microbial ecosystem. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021 ; 61(2) : 234-258. Doi : 10.1080/10408398.2020.1724075.

Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, *et al.* Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One.* 2013 Jul 3 ; 8(7) : e68322. Doi : 10.1371/journal.pone.0068322

Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Sep ; 30(10) : 1351-60. Doi : 10.1002/mds.26307.

Krishna Kota R, Dr. Ambati RR, Kumar Yalapurthi A, Srirama K, and Narayana Reddy P. Recent advances in probiotics as live biotherapeutics against gastrointestinal diseases. *current pharmaceutical design.* 2018 Jul ; 24(27).

Laterza L, Rizzatti G, Gaetani E, Chiusolo P, Gasbarrini A. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2016 May ; 8(1) : e2016025. Doi : 10.4084/MJHID.2016.025.

Lauté-Caly DL, Raftis EJ, Cowie P, Hennessy E, Holt A, Panzica DA, Sparre C, Minter B, Stroobach E, Mulder IE. The flagellin of candidate live biotherapeutic *Enterococcus gallinarum* MRx0518 is a potent immunostimulant. *Sci Rep.* 2019 Jan ; 9(1) : 801. Doi : 10.1038/s41598-018-36926-8.

Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics : growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965 Feb 12 ; 147(3659) : 747-8. Doi : 10.1126/science.147.3659.747.

Louis P, Young P, Holtrop G, *et al.* Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA : acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol.* 2010 Feb ; 12(2) : 304-14. Doi : 10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x.

Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF : a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory ? *Neurobiol Learn Mem.* 2008 Mar ; 89(3) : 312-23. Doi : 10.1016/j.nlm.2007.08.018.

Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine : it's physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; 45(Suppl) : S120–7.

Martinet AC. *Diagnostic Stratégique*. Vuibert, 1990. 157 p.

Metchnikoff E. (page consultée 03/11/2020) Quelques remarques sur le lait aigri. E Rémy, 1908. [en ligne] <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-00724105v2>

O'neillmay J. (page consultée 20/10/2020). Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendation the review on antimicrobial resistance chaired [pdf] [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)

Pileje industrie. (Page consultée 30/10/2020) Laboratoire fabricant de complément alimentaire. 2017.[en ligne] <https://pileje-industrie.fr/laboratoire-fabricant-complement-alimentaire/>

Porter M. How competitive forces shape strategy. *Harvard Business Review*. 1979 (Mar-Apr). p .137-45.

O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics : the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*. 2017 Apr ; 2 : 17057. Doi : 10.1038/nmicrobiol.2017.57.

Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis*. 2017 Feb ; 32(1) : 1-17. Doi : 10.1007/s11011-016-9917-8.

Quraishi MN, Widlak M *et al*. Systematic review with meta-analysis : the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep ; 46(5) : 479-493. Doi : 10.1111/apt.14201.

Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux - Point 1.6 h), page 46. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=DE>

Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014 ; 38 : 996–1047.

Ricci A, Allende A, *et al*. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 8 : suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2018. *EFSA J*. 2018 Jul ; 16(7) : e05315. Doi : 10.2903/j.efsa.2018.5315.

Rollet B. Pileje Industrie va s'agrandir. *Brefeco* 2020 mar 30 ; <https://www.brefeco.com/actualite/sante/pileje-industrie-va-sagrandir>

Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May ; 9(5) : 313-23. Doi : 10.1038/nri2515. Erratum in : *Nat Rev Immunol*. 2009 Aug ; 9(8) : 600.

Sachs RE, Edelstein CA. Ensuring the safe and effective FDA regulation of fecal microbiota transplantation. *J Law Biosci.* 2015 Jul ; 2(2) :396-415. Doi : 10.1093/jlb/lsv032.

Sakwinska O, Foata F, Berger B, *et al.* Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose ? *Benef Microbes.* 2017 Oct ; 8(5) : 763-778. Doi : 10.3920/BM2017.0064.

Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016 Nov ; 39(11) : 763-781. Doi : 10.1016/j.tins.2016.09.002.

Segata N, Haake SK, Mannon P, *et al.* Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012 Jun ;13(6) : R42. Doi : 10.1186/gb-2012-13-6-r42.

Sokol H, Galperine T, Kapel N, *et al.* French group of faecal microbiota transplantation (FGFT). Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection : Recommendations from the french group of faecal microbiota transplantation. *Dig Liver Dis.* 2016 Mar ;48(3) : 242-7. Doi : 10.1016/j.dld.2015.08.017.

Sokol H, Seksik P, Furet JP, *et al.* Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Aug ; 15(8) : 1183-9. Doi : 10.1002/ibd.20903.

Tang WH, Wang Z, Levison BS, *et al.* Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New Engl J Med.* 2013 Apr ; 368(17) : 1575-84. Doi : 10.1056/NEJMoa1109400

Tomasik Pr, Tomasik Pi. Probiotics, non-dairy prebiotics and postbiotics in nutrition. *Applied Sciences.* 2020 Feb ;10(4) :1470

Vasiljevic T. and Shah NP. Probiotics—From Metchnikoff to Bioactives. *International Dairy Journal.* 2008 Jul ; 18 : 714-28.

Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 13537.

Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans : a systematic review. *Ann GenPsychiatr* 2017 ; 16 : 14.

Weissenbach J. The rise of genomics. *C R Biol.* 2016 Jul-Aug ; 339(7-8) : 231-9. Doi : 10.1016/j.crv.2016.05.002.

Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* 2012 ; 56 : 184–96.

Ze X, Le Mougou F, Duncan SH, *et al.* Some are more equal than others: the role of “keystone” species in the degradation of recalcitrant substrates. *Gut Microbes.* 2013 ; 4 : 236–40.

Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation ? *Am J Gastroenterol.* 2012 Nov ; 107(11) : 1755. Doi : 10.1038/ajg.2012.251.

Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008 Nov ; 57(11) : 1605-15. Doi : 10.1136/gut.2007.133603.

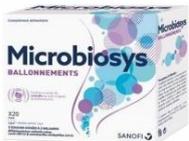
Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, *et al.* The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J*. 2012 Jul ; 6(7) : 1415-26.

Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 2020 Jul 23 ; 12(8) : 2189. Doi : 10.3390/nu12082189.

# Annexes

Annexe 1 : Compléments alimentaires à base de probiotique

Annexe 1 : Compléments alimentaires vétérinaires à base de probiotiques

Laboratoire	Marque	Action	
<b>Biocodex</b>	Symbiosys Aflorex®	Réduction des symptômes du syndrome de l'intestin irritable	
<b>Boiron</b>	Osmobiotic Flora	Rééquilibrage de la flore intestinale	
<b>Laboratoires Iprad</b>	Bioprotus Lix <sup>7000</sup> ®	Aide à accélérer le transit intestinal ralenti	
<b>Mayoly Spindler</b>	Probiolog Fort®	Améliore le confort digestif	
<b>Pilèje</b>	Lactibiane Référence®	Améliore le transit intestinal	
<b>Sanofi</b>	Microbiosys Ballonnements®	Aide à réguler les ballonnements	

## **Entretien semi dirigé n°1**

Madame L. Directrice des affaires médicales d'un laboratoire pharmaceutique

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis septembre 2018 et avant je travaillais sur le lien entre le microbiote et les médicaments anti-cancéreux.

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

Les probiotiques peuvent être une alternative intéressante aux médicaments « classique » avec un traitement « naturel ».

- **Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?**

Les chercheurs ont un rôle dans l'étude des souches et de leurs interactions au sein du microbiome. Les industriels ont aussi un rôle à jouer dans l'avancée de la recherche via le support de start-up. Les médecins et pharmaciens sont la caution scientifique des probiotiques, ils ont un rôle dans l'éducation des patients et des consommateurs. La fonction des probiotiques varie selon les pays, les probiotiques ne sont pas accessibles partout (en Chine, la dispensation se fait uniquement à l'hôpital)

- **Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?**

Ce secteur est surveillé par les autorités parce qu'il est en forte croissance. La loi sur l'interdiction d'alléguer dispositif médical aux probiotiques a été retardé d'un an à la suite du Covid (interdiction prévue à Mai 2021). Ces derniers doivent devenir soit complément alimentaire, soit médicament.

- **Comment va évoluer le marché en termes de chiffre d'affaires (croissance à 1 chiffre ou 2 chiffres, en Europe, dans les pays émergents) ?**

Le marché des probiotiques en tant que complément alimentaire ralentie (+13% entre 2012 et 2017, +7% entre 2017 et 2022 et +3% prévu entre 2022 et 2027).

Il était prévu que le marché en France devienne mature mais cette décélération arrive plus vite que prévue. A l'étranger les probiotiques sous format Food Supplement, ont encore une croissance importante.

La *Saccharomyces boulardii* (CNCM-745i de Biocodex) est remboursée en Corée chez les populations pédiatriques.

Il y a une forte culture des probiotiques dans la nourriture dans les pays de l'Est de l'Europe (Ukraine, Pologne, Russie...)

Aux Etats-Unis, on retrouve des probiotiques dans beaucoup de produits du quotidien (Well-being), du chocolat aux serpillères. Ils mettent en avant la naturalité de ce segment et son importance chez les végan.

- **Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?**

Les consommateurs sont à la recherche de la naturalité, du bien-être. Ils cherchent des produits végans. Ils retrouvent dans les probiotiques ces valeurs.

- **Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?**

L'utilisation de l'intelligence artificielle pour comprendre les interactions entre les éléments d'un microbiome sera une avancée majeure. On essaye de comprendre aussi le lien entre une maladie et le microbiome associé. Cela permettra de repenser la définition de déséquilibre et du seuil de résilience. Le but de ces recherches est de personnaliser le traitement du patient.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

A part l'arrêt des DM à base de probiotiques, je n'ai pas d'autres infos.

Il est important de noter que des études développées par les USA et le Canada sur l'utilisation de la souche *Lactobacillus GG* n'apporte rien au consommateur. Cela peut amener à des questions sur son utilisation dans les compléments alimentaires.

## **Entretien semi dirigé n°2**

Mr.E, Directeur des opérations dans une start-up spécialisée dans le développement des LBP

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis qu'il travaille dans cette start-up, soit 18 mois. C'est entreprise qui développe un médicament la souche *Christensenella minuta*.

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

C'est un domaine très innovant, ce type de médicament est finalement une utilisation de ce qu'il existe déjà dans la nature, ce n'est pas une nouvelle molécule. C'est donc un produit plus « éthique ».

- **Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?**

Au niveau des laboratoires :

Pour le moment, les probiotiques vendus comme complément alimentaire sont « des machines à faire de l'argent », les standards de développement sont plus simples que pour les médicaments.

Depuis une dizaine d'année, une seconde catégorie de probiotiques a émergé, ce sont des souches étudiées spécifiquement, elles ont une allégation de santé validé par l'EMA.

Une 3<sup>ème</sup> catégorie existe : les *LBP (Live Bioterapeutic Products)*. Ce sont des souches développées pour devenir des médicaments, ils ont l'obligation de développer une efficacité. Il y a pour le moment 3 à 4 études en phase 3 dans le monde. Le premier médicament sortira d'ici 3 - 4 ans, se seront surtout dans des niches tel que l'infection récurrente au *Claustriodium difficile*.

Les grosses compagnies de food telles que Nestlé, Danone, Biocodex, ne font pas du médicament, même s'ils développent des probiotiques. Ces derniers doivent être adaptés pour tous, donc cela reste très stérile pour le développement de ce segment.

Il y a différents développements à l'heure actuel :

- FMT (Faecal Matière transfert), on réintroduit du microbiome après une chimiothérapie. Il est important de rappeler qu'il y a eu des morts aux USA lors des études cliniques.
- Single strain : c'est l'étude d'une seule bactérie, comme le fait cette entreprise. On cherche une bactérie ayant un effet central dans une voie donnée.
- Consortium : c'est un mélange de bactéries, que l'on choisit en fonction du phénotype du patient.
- Bactéries modifiées : on ajoute des gènes dans la bactérie pour qu'elle puisse synthétiser des protéines ou peptides.

Au niveau de la recherche :

La recherche académique est faible. Ce sont surtout l'IGR oncologie et l'IHU dirigé par le professeur Raoult qui prédominent. Ce dernier cherche plus à faire une bibliothèque de souche plutôt que de trouver des souches ayant une action thérapeutique.

L'INRA a une approche plutôt probiotique, il n'y a pas une recherche des mécanismes d'action.

Les KOL : ils ont peu d'impacts. Ce sont surtout des personnes qui sont dans la recherche fondamentales, pas dans le développement.

Quant aux pharmaciens, ils ont un rôle important dans la formation des patients sur les produits. Les médecins ont un rôle de vulgarisateurs.

- **Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?**

Pour les probiotiques, style food, le chemin est plutôt simple.

Lors d'un développement thérapeutique, nous sommes sur de l'innovation. Nous pouvons choisir de faire le dossier soit avec la FDA ou l'EMA. Ce sont 2 façons différentes. Pour l'EMA, c'est une instance bureaucratique, qui fait appel à des experts. Il y a 2 dossiers à remplir, l'un pour les instances nationales et l'autre pour les instances européennes. L'EMA est peu intéressé par les innovations. Pour la FDA, ce sont des experts employés pour des dossiers.

Il y a une forte appétence pour les innovations. Pour la souche développée par notre entreprise, la souche est isolée d'êtres humains en bonne santé. Pour l'EMA, au niveau sécurité, le document à remplir est allégé.

Pour toutes les molécules qui veulent devenir un médicament, il existe des algorithmes permettant de connaître la dose à administrer lors du passage de la souris à l'Homme. Cet algorithme n'existe pas pour les souches.

Au niveau de la politique européenne, les probiotiques ne sont pas une priorité, mais on peut avoir des financements car cela reste une innovation. Il existe des appels académiques pour un projet qui s'appelle My new Gut.

- **Comment va évoluer le marché en termes de chiffre d'affaires (croissance à 1 chiffre ou 2 chiffres, en Europe, dans les pays émergents) ?**

Peu de chiffres sur ce marché, c'est surtout un marché occidental (USA, Europe, Japon). Les pays de l'est sont en avance sur le marché des bactériophages. Mais le marché se stabilise malgré sa croissance.

Pour les LBP, il n'y a pas encore de prévisions de croissance, cela dépendra de l'indication.

Pour la Corée, il y a aussi un marché des probiotiques avec Génome et Compagnie (axé génome de la peau). Il n'existe pas, de sa connaissance, de pays émergents sur ce marché.

- **Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?**

Les consommateurs ont une vision négative des médicaments, car il y a beaucoup d'effets indésirables. Les probiotiques ont plutôt une image positive, car les souches n'ont pas été créées de toute pièce, il y a des risques mais plus faibles, c'est naturel. Il faut faire attention aux transpositions d'ADN entre les bactéries.

- **Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?**

Pour le moment, il nous manque la capacité d'isoler les souches, c'est trop expérimental. Nous ne connaissons que faiblement le microbiome intestinal, on utilise la cytométrie, et l'isolement par des marqueurs spécifiques. Il manque une phylogénie complète des bactéries, c'est-à-dire, comment les classer.

Ces technologies ont besoin d'être développées pour qu'il y ait un bouleversement du marché, que l'on espère, dans 10 ans.

Le premier médicament sur le marché aura aussi un effet important pour la suite. Pour le moment, l'achat d'une souche seule ne coûte peu (moins de 100 K€), ce qui est faible par rapport à une licence pour une molécule (minimum 150 K€).

Certains laboratoires, tels que GSK ont investis dans certaines compagnies, mais ça reste faible.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

Il sera nécessaire de la faire évoluer. Il n'y aura pas d'évolution au niveau de la food car il n'y a pas de gros problèmes réglementaires.

Au niveau des dossiers pharmaceutiques des LBP, des changements sont à prévoir, les dossiers ne sont pas assez détaillés sous certains aspects comme la description des cryoprotectants dans la lyophilisation ou les phages présents dans les bactéries.

Pas d'informations réglementaires sur les FMT (Faecal Matière Transfert).

Il manque certaines définitions réglementaires :

Il n'y a pas de définition claire sur le mot pathogène, le terme LBP ou les probiotiques avec un health claim.

## **Entretien semi dirigé n°3**

Monsieur L., Directeur général d'une entreprise spécialisée dans les probiotiques

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis fin 2014, lors de son arrivée dans l'entreprise.

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

L'industrie pharmaceutique s'inspirent des plantes et des minéraux présents dans la nature pour développer des médicaments depuis le 19<sup>e</sup> siècle.

Pour les plantes, il y a une forte diversité de molécules. Elles ont des interactions avec la faune/flore environnante.

Ce sont des interactions entre le vivant et son écosystème.

Dans le microbiome intestinal, on recense 5000 espèces de bactéries soit environ 3 millions de gènes. C'est 150 fois plus que le génome humain (22000 gènes).

Cette diversité génétique est extraordinaire, elle permet la symbiose avec l'hôte.

On a un potentiel incroyable dans ce microbiome. Nous devons élucider le mode de communication (exemple : intestin <-> cerveau) pour aller plus loin dans l'approche.

Pour le moment, nous utilisons l'analyse génomique l'analyse métagénomique. Cela est possible par le traitement informatique de data science. L'utilisation des cohortes métagénomique permettent de voir la corrélation entre le microbiome et les pathologies

- **Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?**

Les chercheurs ont un rôle important dans la découverte de mécanisme d'action, de souches ; via les data science ou la biologie moléculaire. Ces recherches permettent de développer des études pré clinique.

Les laboratoires développent des concepts pour en faire des produits (fermentation, mode d'action post-biotique). Il est important de trouver et de garder le profil des protéines contenus dans les souches. Si on change les conditions de croissance d'une souche, les protéines peuvent être impactées.

Il est nécessaire d'améliorer la qualité des procédés des laboratoires afin d'avoir des méthodes robustes de fermentation des souches.

Pour les compléments alimentaires à base de probiotiques, on ne vérifie que la qualité des souches. La cartographie protéomique n'est pas encore mis en avant ni la cytométrie en flux (elle permet de connaître le nombre total de bactéries dans le produit, vivantes ou mortes). Or, on sait que les postbiotiques ont aussi une action sur l'organisme.

Il est important de refaire les études précliniques des labos universitaires car les résultats peuvent différer (perte de rigueur des recherches en fin d'étude).

Pour les médecins et pharmaciens, il est nécessaire qu'ils se forment aux probiotiques 2.0, ces produits sont basés sur des recherches avancées. Le fait que Pilège forme les professionnels de santé depuis 20 ans empêchent les labos avec des probiotiques innovants de sortir du lot.

- **Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?**

Les instances européennes ont un rôle dans la réglementation du marché. Les compléments alimentaires ne sont pas assez régulés, il est nécessaire de clarifier la position de l'Union européenne. La *FDA* a des guidelines plus claires et des concertations publiques sur le sujet, ce que n'a pas l'Europe. Cette avance de la *FDA* vient du fait qu'il y a des *LBP* en phase 2 ou 3 sur le sol américain.

Le terme probiotique n'a pas la même définition entre l'OMS (Probiotique = médicament ou complément alimentaire) et le langage courant de l'industrie et des experts (probiotique = ++ CA et *LBP* = médicament).

- **Comment va évoluer le marché en termes de chiffre d'affaires (croissance à 1 chiffre ou 2 chiffres, en Europe, dans les pays émergents) ?**

Au niveau des *LBP*, il y aura une croissance très importante dès la sortie du premier médicament, autour de 200-300 millions d'euros. Il faudra encore attendre 4-5 ans avant de voir un *LBP* sur le marché.

Au niveau complément alimentaire, je vois plutôt une croissance à un chiffre, aidée par la sortie de probiotiques 2.0.

Pas de pays émergents, pour le moment, les marchés en Chine et au Brésil sont bloqués par la réglementation. Il est à prévoir une croissance de ces marchés lors de l'amélioration de la réglementation mondiale.

- **Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?**

On retrouve les différents schémas de consommation (information via forums, blog, presse et achats sur internet ou en point de vente).

Les consommateurs sont hyper informés.

- **Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?**

La démocratisation métagénomique est déjà une avancée importante dans la recherche de protéines. Lorsque nous pourrons connaître parfaitement les mécanismes d'action d'une protéine sur les souches du microbiome, ça sera aussi une grande avancée.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

Elle évolue déjà, avec la fin des dispositifs médicaux contenant des probiotiques sur le marché.

Il serait important d'autoriser les allégations de santé sur les souches.

Il y a un besoin de clarifier les règles ou de les réviser, cela reste assez flou sur le marché des CA.

Il serait nécessaire d'augmenter le niveau de qualité des produits de ce marché avant qu'il y ait des décès.

## **Entretien semi dirigé n°4**

Madame C. Directrice des Affaires réglementaires au sein d'un institut de recherche

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis environ 10 ans, depuis son arrivée dans l'institut de recherche. Cela coïncide avec le moment où l'Europe s'est intéressée aux probiotiques en tant que médicaments (*LBP*).

Son but est d'aider les entreprises qui le souhaitent dans les démarches réglementaires pour les *LBP*.

Les médicaments à base de probiotiques existent depuis les années 60 en France (ex : Ultralevure, Bacilor, Lactéol, Lactisouffre).

Le titre *LBP* est rendu public en 2012 par la *FDA*, il est rendu officiel par l'*EMA* en Avril 2019. Il est depuis rentré dans la pharmacopée européenne. Mais le terme n'est pas encore dans les annexes des produits biologiques, il n'a donc pas encore de guidelines.

Il existe seulement la monographie (via la pharmacopée), il existe donc des normes de qualités mais pas de normes sur les études préclinique et clinique.

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

(Réponse non développée par Madame C.)

- **Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?**

Il existe un problème de compréhension sur le terme « probiotique ». Ce terme n'a pas de statut réglementaire, cela crée une certaine confusion en Europe.

Au niveau recherche c'est assez clair, on parle des caractéristiques des souches. Ça l'est moins au niveau du market acces. Le pharmacien est perdu entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de probiotiques. L'utilisateur est aussi perdu pour les mêmes raisons.

Il faut donc une rigueur sur le statut réglementaire en fonction si le produit est un complément alimentaire ou un médicament.

Des actions sont menées par le CODEX pour que le terme probiotique soit reconnu au niveau international. Même si le terme devient reconnu, la commission européenne n'est pas obligée de l'appliquer.

Il doit y avoir une clarification au niveau de la législation, Les agences de chaque pays doivent former les médecins, pharmaciens par des actions de santé publique. Pour le moment personne n'est formé correctement sur les innovations à bases de probiotiques qui vont arriver sur le marché.

Seuls les hôpitaux et les gynécologues sont correctement formés.

La médecine de demain ne devra pas traiter l'eucaryote, mais sa symbiose (comprendre le mode de vie du patient, une médecine personnalisée).

C'est aux institutions de préparer les professionnels de santé aux LBP.

La FDA et l'EMA fonctionnent différemment pour un résultat identique :

La FDA contient un comité d'experts aux LBP, ces assesseurs sont formés spécifiquement aux microbiotes. Ils sont plus laxistes sur la phase 1 mais plus stricts sur la phase 3. La FDA a des guidelines.

Au niveau de l'EMA, il n'existe pas encore de législation, ni de guidelines. Les innovations sont fortement freinées en phase 1 mais on fait d'avantage confiance aux laboratoires sur la dernière phase.

- **Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?**

Il n'est pas prévu pour le moment, de modifier les lois.

Les LBP viennent de souches prélevées sur un hôte sain. On ne cherche pas pour le moment à augmenter les contrôles. Pour les FMT (*Faecal Microbiome Transfert*), une réglementation est à venir au niveau de la FDA, il n'y a pas de guidelines pour le moment, elles se feront par jurisprudence. Pour l'EMA, les guidelines sont claires, on cherche à protéger les personnes (au 8 Avril, les FMT sont arrêtés afin d'éviter les contaminations par le Covid19).

Il est important d'avoir en tête ce que l'on appelle *microbiome based* (cf slide 5 pdf). Ce sont les différentes méthodes ou produits à base de probiotiques qui peuvent devenir complément alimentaire ou médicament (consortium, écosystème synthétique, FMT, LBP).

- **Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?**

Il y a une demande croissante de la part du consommateur avec l'augmentation de la connaissance sur le sujet. On pense que ce sont des « produits naturels », c'est « bon pour eux ».

Il est possible que des LBP arrivent en OTC si le laboratoire ne souhaite pas que son médicament soit remboursé.

- **Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?**

Il y aura de fortes avancées lorsque que nous comprendrons le mécanisme d'action entre le microbiote et son environnement. La modélisation complexe, la métagénomique, l'utilisation du big data ou l'intelligence artificielle permettront la compréhension des interactions entre l'hôte, l'environnement et les souches.

Au niveau du microbiome cutané, il y a un boom au niveau de la cosmétique. La recherche avance aussi sur les souches ayant une action sur les axes intestin – cerveau ou poumon ou reins.

Pour le moment les gros laboratoires observent, avant de pouvoir racheter. Le laboratoire Ferring est un des seuls avec Johnson & Johnson à avoir ses propres équipes de recherche (rebiotic développe un dérivé de FMT).

Pour que les médicaments à base de probiotiques intéressent les prescripteurs, il y aura besoin d'études comparatives à des molécules existantes qui traitent déjà la pathologie.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

La législation évoluera que si des risques sont avérés.

Au niveau des allégation publicitaire, il n'y aura pas d'évolution.

Il faut mettre au point des guidelines des LBP au niveau du segment des produits biologiques. Les caractéristiques des donneurs de selles devront être plus réglementés pour le stockage des FMT.

Des questions éthiques sur la personne ou l'entité ou pays à qui appartiennent les selles utilisées à des fins de médicament (cf protocole Nagoya flou à ce sujet)

**En conclusion :**

- Il y a besoin d'une clarification pour le consommateur et les acteurs de tous les termes utilisés. La législation doit être alignée avec cette clarification.
- Le consommateur sait que sa santé passe par celle de son microbiote
- Les LBP en OTC permettraient un conseil clair
- Ce seront des biosimilaires plus que des génériques car les souches appartiennent aux laboratoires qui les ont découverts
- Développement de catégorie de patients qui répondront ou non à un traitement en fonction de leur environnement et de leur microbiome.

## **Entretien semi dirigé n°5**

Madame V. Pharmacienne pédagogue au sein d'une fondation axée sur les probiotiques.

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis son arrivée dans la fondation, soit 4 ans

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

Ce sont des produits naturels, qui existent depuis la nuit des temps, se rapproche de la phytothérapie et de la botanique

- **Quels rôles, selon vous, ont à jouer les différents acteurs (médecins, pharmaciens, laboratoires, chercheurs) de ce segment ?**

Ils ont un rôle dans l'éducation des consommateurs. Ils doivent prendre du recul car nous avons peu d'information. Il est important de relayer des informations de qualités via des études cliniques ou pré-clinique. La formation continue de ces professionnels est primordiale.

- **Est-ce que ce secteur sera à l'agenda politique (en santé, en particulier) ?**

Il devrait être à l'agenda puisque ça touche de plus en plus de monde, dans différents secteurs.

- **Comment va évoluer le marché en termes de chiffre d'affaires (croissance à 1 chiffre ou 2 chiffres, en Europe, dans les pays émergents) ?**

Croissance du marché segment complément alimentaire en croissance mais à moins de 20%. Ce marché est destiné aux CSP+, des personnes avec une appétence pour la nouveauté et du temps pour s'y intéresser.

- **Comment voyez-vous l'évolution de la demande des consommateurs ?**

Les consommateurs sont de plus en plus informés via des articles dans la presse générale ou les expositions scientifiques. La demande est croissante, les segments qui vont exploser sont ceux de la dépression via l'axe cerveau-intestin et l'endormissement. Ce sont des problématiques chez les CSP+.

- **Quelle sont les avancées technologiques qui vont bouleverser ce marché ?**

Il manque pour le moment la possibilité de cartographier le microbiote d'un individu via un prélèvement de selles. Cela permettrait de faire des traitements personnalisés.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

La législation va évoluer, elle doit évoluer. Il y a de plus en plus d'acteurs avec des discours plus ou moins autorisés au vu des souches utilisées. Dans le segment des CA, les laboratoires ne sont pas tout sérieux dans la façon de faire leurs produits.

- **Avez-vous quelque chose à ajouter ?**

Il est intéressant de suivre le microbiote cutané, les entreprises de la cosmétique développent des produits qui prennent en compte ce microbiote. Le développement est possible sur l'acné ou le vieillissement de la peau.

## **Entretien semi dirigé n°6**

Docteur.B. Gynécologue

- **Depuis quand travaillez-vous dans le domaine des probiotiques ?**

Depuis les années 2000, c'est lors de consultations gynécologiques que le Dr B. se rend compte de l'importance des probiotiques dans le traitement d'infections. Car sans l'utilisation de probiotiques, les infections reviennent sur des terrains favorables.

Mr Bohbot publie dans des revues scientifiques sur le microbiote vaginal, fait de la documentation de souches microbiennes et développe avec des laboratoires des compléments alimentaires à bases de probiotiques.

- **Quel est intérêt portez-vous aux probiotiques ?**

L'utilisation de probiotiques permet l'amélioration du confort de la patiente lorsque la concentration en œstrogène diminue lors de la ménopause. Les probiotiques permettent aussi de diminuer la perméabilité intestinale. Lorsque la patiente présente des cystites, c'est qu'il y a une dysbiose au niveau de l'intestin (constipation, ballonnements). S'il y a une dysbiose au niveau du vagin, *E. coli* peut se déplacer jusqu'à la vessie et créer une cystite.

- **Est-ce que la législation va évoluer en France, en Europe ou ailleurs de façon notable ?**

La commission européenne est déconnectée de ce qu'il se passe sur le terrain : il y a un décalage entre les agences et les demandes consommateurs.

L'agence française peut se désolidariser (comme l'Allemagne et l'Italie) des demandes de la commission européenne. Cette dernière cherche à homogénéiser la législation européenne.

L'Italie est très avancée dans la recherche mais il y a une forte de régularisation du marché. Tout dépend de la souche, de la pathologie, de la concentration...

- **Avez-vous des choses à ajouter ?**

Le microbiote vaginal est plus simple, nous avons plus de recul que celle de l'intestin. La récupération de selles est plus sophistiquée, c'est une approche individu dépendant.

Le marché est en croissance de 2 à 5% chaque année en France. Nous sommes dans une phase où les consommateurs vont vers les probiotiques. Il y a moins d'euphorie, les produits gagnent en sérieux avec les études scientifiques, cela donne des arguments robustes aux pharmaciens. Nous sommes en recherche de toujours plus de preuves.

Ce sont les laboratoires Biocodex et Bioses qui tirent leur épingle du jeu. Les coréens arrivent sur le marché français, avec un portefeuille important. Il va y avoir une régulation nécessaire du marché par les pharmaciens et médecins.

**Titre :****L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé****Résumé :**

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, qui ingérés, exercent des effets positifs sur la santé. Si les allégations de santé ont été discutées depuis plus d'un siècle, le marché des probiotiques est en plein essor depuis 10 ans grâce à un besoin de naturalité des consommateurs. L'arrivée prochaine des médicaments microbiotiques annonce une révolution au sein de ce marché. Avec l'avancée des connaissances sur le microbiote, les professionnels du secteur s'interrogent actuellement sur les enjeux scientifiques, techniques, réglementaires et politiques de ce marché. L'objectif de ce travail est de proposer une analyse prospective du marché des probiotiques dans le domaine de la santé humaine. Dans un premier temps, nous avons dressé un état des connaissances de ce marché, recueilli les avis de professionnels du secteur, avant d'utiliser des outils d'analyse de stratégie marketing afin de proposer des recommandations aux différents acteurs du marché. Ce travail a permis de mettre en évidence les points forts de ce secteur comme l'innocuité reconnue des probiotiques sur les personnes saines, la possibilité de faire des thérapies personnalisées suivant les microbiotes des patients, la forte croissance et la faible concurrence au sein du marché des médicaments microbiotiques ainsi que le prix modéré des licences. Des points restent à améliorer sur ce secteur puisque certains types de probiotiques sont peu connus du grand public et des professionnels de santé, la réglementation nécessite encore des ajustements et les coûts de fabrication restent importants. Si les professionnels du secteur arrivent à résoudre ces problématiques, le marché des probiotiques devrait profiter d'une croissance importante ces prochaines années.

**Mots clés :**

- Probiotiques
- Microbiote digestif
- Médicaments microbiotiques
- Transfert microbiote fécale
- Consortium
- Marché des probiotiques

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :**

UFR des Sciences pharmaceutiques,  
146 rue Léo Saignat, Case courrier 9, 33076 BORDEAUX