

Sonia Jradi-Hocine

14 avenue des Lilas, 95230 Soisy sous
Montmorency

jrasony1@gmail.com

Tirés à part : S. Jradi-Hocine

Résumé

Les probiotiques sont des micro-organismes dont l'étude et l'utilisation sont anciennes. Au début du XX^e siècle, Elie Metchnikoff publie des travaux sur le lait fermenté dans lequel il découvre deux bactéries et leur intérêt potentiel sur la santé de l'Homme. Ces probiotiques bénéficient d'un engouement scientifique récent. En démontre l'explosion du nombre d'études sur le sujet. Mais leur prescription actuelle reste marginale du fait d'un enseignement à la faculté quasi nul, du peu de références médicales disponibles et donc d'un intérêt et d'une efficacité mal connus. Il est donc nécessaire de définir précisément ce qu'est un probiotique, d'en détailler les indications thérapeutiques potentielles et leur niveau de preuve scientifique.

• Mots clés

probiotiques ; usage thérapeutique.

Abstract. Probiotics in 2017: therapeutic indications and scientific evidence

Probiotics are microorganisms that have been studied and used for a long time. At the beginning of the 20th century, Elie Metchnikoff published works on fermented milk in which he discovered two bacteria and their potential interest in human health. These probiotics benefit from a recent scientific enthusiasm. As shown in the sudden increase of the number of studies on this subject. But their current prescription remains marginal because of an extremely rare teaching at the faculty, the few medical references available and therefore of an interest and effectiveness which are poorly known. It is therefore necessary to define precisely what a probiotic is, to detail the potential therapeutic indications and their level of scientific proof.

• Key words

probiotics; therapeutic use.

DOI: 10.1684/med.2018.274

Probiotiques en 2017 : indications thérapeutiques et preuves scientifiques

Qu'est-ce qu'un probiotique ?

Selon la définition consensuelle de l'OMS [1], un probiotique est un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité adéquate, produit un bénéfice pour la santé de l'hôte. Ces micro-organismes sont constitués par des bactéries ou des levures qui doivent correspondre à une liste de critères afin de se prétendre probiotique. Ces critères sont de trois types (de sécurité, fonctionnels et technologiques) :

- les principaux critères de sécurité sont un historique de non pathogénicité et l'absence de risque de transmission de gènes de résistance aux antibiotiques ;
- sur le plan fonctionnel, un probiotique doit être tolérant à l'acidité gastrique et à la bile ainsi qu'aux enzymes digestives, être capable d'adhérer aux cellules intestinales et de persister dans le tube digestif, de démontrer des capacités d'immunostimulation et de produire des substances antimicrobiennes vis-à-vis des pathogènes ;
- afin de pouvoir être administré vivant au sujet, un probiotique doit être stable pendant les procédés de production et conserver ses propriétés probiotiques dans le produit fini.

Le groupe des bactéries lactiques, et plus précisément les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, sont ceux qui réunissent le plus de critères, justifiant leur utilisation dans de nombreuses études (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. lactis*). Les levures et notamment les espèces *Saccharomyces boulardii* et *cerevisiae* réunissent également un grand nombre de critères. L'intérêt principal de ces levures réside dans leur résistance naturelle aux antibiotiques. Enfin, chacune de ces souches probiotiques doit impérativement être caractérisée par des techniques phénotypiques et génotypiques et respecter la nomenclature en vigueur (groupe, genre, espèce, souche).

Les fonctions des probiotiques sont de plusieurs types

Premièrement, ils ont un rôle de renforcement de la barrière intestinale, en augmentant par exemple la production de mucus ou par compétition sur les sites d'adhérence avec certains pathogènes [2]. Ils ont un effet antimicrobien par la production de molécules, les bactériocines, [3] capables d'induire la mort de certaines bactéries Gram positif et par leur capacité à diminuer le pH intestinal, inhibant ainsi le développement de certaines bactéries Gram négatives. Enfin, ils ont une capacité d'immunomodulation en stimulant l'immunité innée par la production de cytokines de type TH1, et l'immunité adaptative par la production d'IgA sécrétoires lors d'un épisode infectieux [4].



Les effets secondaires potentiels des probiotiques sont très rares mais décrits

Le risque infectieux (fongémie ou septicémie) peut avoir pour origine une translocation bactérienne en cas d'altération de la muqueuse (ulcération, chimiothérapie cytotoxique, ischémie intestinale) ou par voie exogène (manuportée lors de la manipulation de cathéters veineux contaminés par des levures notamment). Afin de minimiser ce risque, l'utilisation des probiotiques est actuellement déconseillée chez certains patients immunodéprimés (néoplasie, greffe, sida), chez les patients à risque d'endocardite, chez ceux porteurs de cathéter central et ceux souffrant de pancréatite aiguë [5, 6].

Actuellement, il n'existe que 4 médicaments disposant d'une AMM et contenant des probiotiques en France. Le plus connu est l'Ultra-levure[®], composé de *Saccharomyces boulardii*. Le Bacilor[®] est constitué de *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 et le Carbolevure[®] de *Saccharomyces cerevisiae*. Ils sont tous indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Ils bénéficient d'un taux de remboursement à 0 % après un avis de l'HAS du 13 avril 2005 considérant leur service médical rendu comme insuffisant. En pratique, la grande majorité des spécialités probiotiques est classée dans la catégorie des compléments alimentaires, 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. Ceux-ci ne requièrent pas d'AMM mais doivent faire l'objet d'une déclaration auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) qui examine leur composition après évaluation initiale du produit effectuée par l'AFSSA (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Les allégations santé de ces compléments sont strictement contrôlées par l'AESA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) qui a supprimé en 2010 toutes les allégations santé non prouvées y figurant.

Quelles indications pour quelles preuves ?

Les probiotiques ont été étudiés dans de très nombreuses pathologies. Seront citées ici uniquement les pathologies pour lesquelles il existe le plus grand nombre d'études et qui s'intègrent dans la pratique de la médecine générale.

Coliques du nourrisson

Le *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est le micro-organisme le plus étudié dans la diminution du temps de pleurs chez le nourrisson. Une revue systématique de la littérature [7] conclue qu'il permet d'avoir, chez des nourrissons allaités souffrant de coliques, une probabilité

2,3 fois plus élevée d'obtenir une diminution de 50 % ou plus de temps de pleur et d'agitation comparativement au groupe témoin ($p = 0,01$). Mais malgré des études encourageantes, il n'existe à ce jour aucune preuve formelle de son efficacité. Le nombre d'études probantes reste insuffisant, les résultats des études sont parfois contradictoires et le mode d'action de ce probiotique sur la flore digestive du nouveau-né reste inconnu. D'autres essais cliniques contrôlés et randomisés doivent être pratiqués sur de larges échantillons, selon des scores définis et avec un suivi à long terme afin de pouvoir éventuellement intégrer un probiotique dans le traitement de ces douleurs.

Traitement de la diarrhée infectieuse chez l'enfant

L'analyse des résultats des études disponibles a amené l'ESPGHAN (The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) à émettre des recommandations.

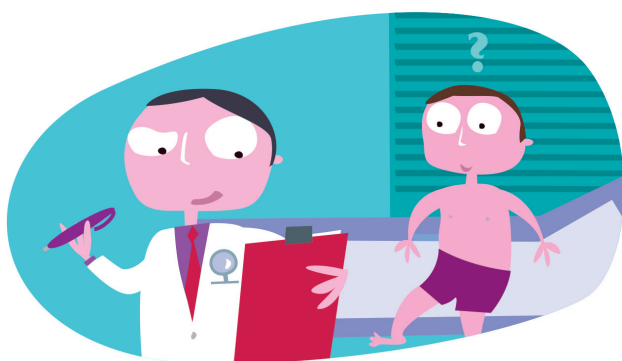
L'utilisation du *Lactobacillus rhamnosus* GG (dose $> 1\ 010$ CFU/j pendant 5 à 7 jours) et du *Saccharomyces boulardii* (250-750 mg/j pendant 5 à 7 jours) en complément de la réhydratation permet une diminution moyenne de la durée de la diarrhée aiguë virale d'environ 20 heures (faible qualité de la preuve, forte recommandation) [8].

Prévention de la diarrhée post-antibiotique chez l'enfant

L'ESPGHAN recommande l'utilisation de probiotiques en fonction des certains facteurs tel que le jeune âge de l'enfant, le type d'antibiothérapie (classe thérapeutique, durée) ou l'état de l'enfant (comorbidités, antécédent de diarrhée post-antibiotiques, nécessité d'une hospitalisation). Ainsi, le *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ou le *Lactobacillus rhamnosus* GG (dose incertaine mais meilleurs résultats obtenus à la dose de 1-2.1010 CFU/j) sont recommandés en prévention des diarrhées post-antibiotique (recommandations fortes, qualité des études modérée). Le Référentiel français de la prise en charge des pathologies digestives de l'enfant édité en 2016 [6] confirme ces recommandations et précise que le probiotique doit être pris dès le début du traitement antibiotique et poursuivi deux semaines après la fin de celui-ci.

Prévention de la diarrhée infectieuse chez l'enfant

Les données de la littérature sont contrastées. Des résultats encourageants concernent le *Lactobacillus rhamnosus* d'une part et le *Saccharomyces boulardii* d'autre part dans la prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*. Mais ces résultats sont issus d'études dont la qualité méthodologique est jugée médiocre. De ce fait, l'ESPGHAN ne recommande pas



l'enrichissement systématique des laits infantiles par des probiotiques du fait d'un manque de preuve et de l'insuffisance des données sur les effets à long terme de l'administration prolongée des probiotiques [9]. Or, en pratique, la grande majorité des industriels procèdent déjà à l'enrichissement en probiotiques des laits 1^{er}, 2^e et 3^e âge.

Prévention des diarrhées post-antibiotique/*Clostridium difficile* chez l'adulte

Des résultats sont encourageants concernant l'efficacité du *S. boulardii* dans la prévention de la diarrhée post antibiotique [10]. Une méta-analyse incluant plusieurs probiotiques conclue que, même si leur prise en association aux antibiotiques a contribué à la prévention de la diarrhée associée à *C. difficile*, ils n'ont pas permis la réduction du nombre de patients infectés par ce germe et que donc les probiotiques agiraient en prévenant les symptômes de l'infection à *C. difficile* au lieu de prévenir l'infection elle-même [11]. Ainsi, les études disponibles ne permettent pas de conclure du fait d'une grande hétérogénéité dans les souches étudiées, des nombreux biais méthodologiques et des résultats contradictoires. Les études futures concernant l'intérêt de la levure *S. boulardii* sur la résistance aux antibiotiques sont à surveiller.

Troubles fonctionnels intestinaux

Une revue de la littérature met en évidence un nombre supérieur d'études démontrant une efficacité des probiotiques *versus* placebo dans la prise en charge des troubles liés au syndrome de l'intestin irritable. Mais la majorité des méta-analyses sur le sujet ne peuvent conclure car certains résultats sont contradictoires parfois même au sujet d'une même souche. Il n'existe donc aucune recommandation médicale sur le sujet. On peut citer le *Bifidobacterium infantis* et la mixture contenue dans le Lactibiane Référence[®] comme présentant des résultats encourageants [12, 13].

Éradication de l'*Helicobacter pylori*

Certaines souches de probiotiques pourraient présenter un effet bénéfique tant sur le plan de l'éradication de l'*Helicobacter* que sur la tolérance des traitements antibiotiques nécessaires à l'éradication. Mais les études

sont souvent contradictoires et hétérogènes sur les souches utilisées. De multiples essais contrôlés randomisés sont nécessaires afin de confirmer l'effet bénéfique de certaines mixtures de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium animalis* par exemple) en complément de la quadrithérapie, afin de préciser, entre autres, la dose nécessaire et la durée du traitement afin d'aboutir à des recommandations destinées aux professionnels médicaux.

Probiotiques et gynécologie

En ce qui concerne la réduction du risque de récurrence de vaginose bactérienne, les probiotiques ne permettent pas de remplacer les antibiotiques en cas de vaginose bactérienne mais leur administration en prévention par voie vaginale, de manière périodique, prolongée (12 à 14 jours) et répétée (tous les 2 à 3 mois), au moyen de souches de Lactobacilles retrouvées fréquemment chez les femmes saines (*Lactobacillus crispatus* principalement) permettrait une diminution du taux de rechutes et un allongement du temps entre chacune d'elles. En ce qui concerne la candidose vulvo-vaginale, les études cliniques tentant de démontrer l'efficacité des probiotiques dans la prévention de cette pathologie présentent des biais méthodologiques (petits effectifs, critères d'inclusion mal définis, absence de groupe contrôle) qui ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à l'efficacité de certaines souches de probiotiques dans cette indication.

Conclusion

Le développement des probiotiques est en plein essor. Il s'accompagne de nombreuses et parfois révolutionnaires



Pour la pratique

- Actuellement, il n'existe que quatre médicaments disposant d'une AMM et contenant des probiotiques en France. La grande majorité des spécialités probiotiques est classée dans la catégorie des compléments alimentaires.
- Les allégations santé de ces compléments sont strictement contrôlées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments qui a supprimé en 2010 toutes les allégations santé non prouvées y figurant.
- En dehors de l'aspect commercial important, le principal enjeu est l'élaboration d'études de qualité ayant pour sujet un probiotique précisément défini (groupe, genre, espèce, souche), de même que la dose, la durée et la voie d'administration et ceci sur une population cible bien définie.
- Le non-respect de cette méthodologie empêchera toute conclusion et aucune application pratique concrète ne saurait donc être recommandée.

découvertes scientifiques au sujet du microbiote et son implication dans diverses pathologies.

Les enjeux autour des probiotiques sont multiples pour permettre un jour leur intégration par les sociétés savantes. Le principal enjeu est l'élaboration d'études de qualité ayant pour sujet un probiotique précisément défini (groupe, genre, espèce, souche), de même que la dose, la durée et la voie d'administration et ceci sur une population cible bien définie. Les résultats pour un type de micro-organisme ne peuvent être extrapolables à un autre. Le non-respect de cette méthodologie empêchera toute conclusion et aucune application pratique concrète ne saurait donc être recommandée. De nombreuses études sont prometteuses, mais dont les résultats restent à confirmer.

Il existe un enjeu commercial indéniable autour des probiotiques. Ainsi, ces études doivent d'être réalisées en toute indépendance des laboratoires pharmaceutiques. L'avenir du rôle du probiotique semble être celui d'un traitement curatif complémentaire aux thérapeutiques existantes, mais aussi celui d'un traitement permettant d'éviter les rechutes ou récidives de certaines pathologies.

De ce fait, dans l'état actuel des connaissances, il est difficile pour un médecin de prescrire des probiotiques : manque d'informations, manque de recommandations, manque de preuves, non remboursement des spécialités par la sécurité sociale.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba (Argentina): FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2001.
2. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 (11) : 1585-96.
3. Dortu C, Thonart P. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnol Agron Soc Environ* 2009 ; 13 (1) : 143-54.
4. Moreau MC, Raibaud P, Muller MC. Relationship between the development of the intestinal IgA immune system and the establishment of microbial flora in the digestive tract of young holoxenic mice. *Ann Immunol* 1982 ; 133D (1) : 29-39.
5. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 (9613) : 651-9.
6. Vallée JP, Baqué-Gensac AM, Armangau-Turck F, Bergua G, Grall JC. Probiotiques : pas anodins en cas de pancréatite aiguë. *Médecine* 2008 ; 4 (3) : 102-1102.
7. Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the Treatment of Infantile Colic : A Systematic Review. *J Pharm Pract* 2017 ; 30 (3) : 366-74.
8. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis : A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 (4) : 531-9.
9. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics : A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 (2) : 235-50.
10. New insights into the clinical impact of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in antibiotic-associated diarrhoea. Symposium satellite organisé par les laboratoires Biocodex à l'occasion du congrès UEGW 2014, Vienne.
11. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 5 : CD006095.
12. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 (7) : 1581-90.
13. The Lactibiane Study Group. A randomized controlled trial of the probiotic combination Lactibiane in irritable bowel syndrome. *Gastroen Clin Biol* 2008 ; 32 (2) : 147-52.