

Diarrhée aiguë et probiotiques : trois situations pratiques confrontées à l'evidence-based medicine

Acute diarrhoea and probiotics: three clinical situations confronted to evidence-based medicine

Henri Duboc*

Si l'intention y est souvent, prescrire des "probiotiques" selon l'evidence-based medicine n'est pas évident. Le terme "probiotique", qui est plus un adjectif qu'un nom, qualifie une souche précise d'un micro-organisme ayant des effets bénéfiques sur la santé. À l'heure de l'Actimel® et des alicaments, les questions des patients sont nombreuses. Celles des praticiens également, car si les publications sur l'écosystème digestif promettent un avenir certain à cette classe thérapeutique, les nombreuses études cliniques, de puissance inégale, ont souvent montré des résultats contradictoires. Des études randomisées en double insu permettent

toutefois de dégager trois cadres nosologiques précis, ciblant une prescription pratique.

Prévention de la diarrhée du voyageur

Cinq à 50 % des voyageurs présenteront, selon leur destination, une diarrhée durant 1 à 5 jours, et 20 % d'entre eux une diarrhée invalidante pouvant nécessiter une hospitalisation (1). Une méta-analyse (2) a repris les 12 principaux essais contrôlés randomisés effectués entre 1977 et

* Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Louis-Mourier, Colombes.

Tableau I. Principaux essais randomisés dans la prévention de la diarrhée aiguë du voyageur.

Probiotique	Référence	Dose/24 h	Durée du traitement	n	Incidence de la diarrhée (traitement versus placebo)	p
Mix 1	3	3 x 10 ⁹ bact.	2 sem.	94	43 versus 71 %	0,02
S. b.	4	250 mg	5 j avant, puis tout le séjour (moyenne : 3 sem.)	832	34 versus 43 %	< 0,05
		500 mg		805	32 versus 43 %	
	250 mg	713		34 versus 39 %		
	1 000 mg	664		29 versus 39 %		
L. GG	6	2 x 10 ⁹ bact.	2 j avant, puis tout le séjour	245	Risque : 3,9 versus 7,4%/j	0,05
				7	756	41 versus 46,5 %
L. a.	4	2 x 10 ⁹ bact.	Le jour du départ, puis tout le séjour	319	53 versus 47 %	NS
L. a.	8	2 x 10 ¹¹ bact.	1 j avant, puis 3 sem.	202	25,7 versus 24 %	NS
L. f. s KLD				181	23,8 versus 24 %	NS

Mix 1 : mélange de Lactobacillus (L. acidophilus + L. bulgaricus) de Bifidobacterium bifidum et de Streptococcus Thermophilus. S. b. : Saccharomyces boulardii. L. GG : Lactobacillus rhamnosus GG. L. a. : Lactobacillus acidophilus. L. f. s KLD : Lactobacillus fermentum strain KLD. Mix 2 : Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus. B. c. : Bacillus clausii. Mix 3 : Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus. E. f. : Enterococcus faecium SF 68. L. c. : Lactobacillus casei.

2005 évaluant des probiotiques, dont la moitié ont montré une baisse d'incidence de la diarrhée du voyageur (DDV). Les résultats varient selon les pays d'origine et d'arrivée et, en dehors de l'étude de Black et al. (3), le bénéfice est significatif mais reste mineur (**tableau I**).

Diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte sains

► **Prévention** : La prescription de probiotiques en prévention d'une diarrhée aiguë a démontré son efficacité chez l'enfant en crèche et l'enfant hospitalisé, probablement en diminuant l'incidence et la durée des diarrhées à rotavirus (**tableau IIa**). En ambulatoire, *Lactobacillus casei*, administré quotidiennement sous forme de lait fermenté, a suggéré une efficacité chez l'enfant (9, 10), mais un essai

chez des militaires prenant un yaourt 6 jours sur 7 n'a pas retrouvé de bénéfice clinique (13).

► **Traitement curatif** : en 2005, une revue de la littérature (15) a permis d'établir que l'effet des probiotiques dans la diarrhée aiguë est modéré, dépendant de la dose, de la souche et de la précocité de prescription; ils sont efficaces dans les diarrhées hydriques et à rotavirus, mais jamais en cas de diarrhée invasive. Des méta-analyses ayant repris 9 et 18 essais en traitement de la diarrhée aiguë (études principalement menées chez l'enfant) ont montré une réduction en moyenne de 0,7 à 1 jour de la durée de la diarrhée, et du nombre de selles (1,6 selle en moins) à J2 du traitement par probiotiques (14, 21, 22). En 2008, un essai de Canani et al., réalisé sur 571 enfants en ambulatoire, a comparé cinq préparations de probiotiques à un soluté de réhydratation orale; deux préparations ont montré une diminution de la durée de la diarrhée de plus de 1 jour et une baisse du nombre de selles (**tableau IIb**).

Tableau IIa. Principaux essais contrôlés randomisés en traitement préventif des diarrhées aiguës.

Probiotique	Référence	Dose/24 h	Durée du traitement	Âge (mois)	n	Efficacité (traitement versus placebo)	p
<i>L. c.</i> (yaourt)	9	1 x 10 ⁸ CFU/ml	1 mois	6-24	287	4,3 versus 8 j de diarrhée	< 0,01
<i>L. c.</i> (lait fermenté)	10		4 mois		928	Incidence de la diarrhée en crèche: 15,9 versus 22 %	< 0,03
<i>Mix 2</i>	11	-	Temps du séjour hospitalier	5-24	57	Incidence des diarrhées nosocomiales à rotavirus: 7 versus 31 %	0,035
<i>L. GG</i>	12	6 x 10 ⁹ , matin et soir		1-36	81	2,2 versus 16,7 %	0,04
	16	1 x 10 ¹⁰ CFU	1-18	220	25,4 versus 30,2 %	NS	
<i>L. c.</i> (yaourt)	13	1 yaourt, 6 j/7	8 sem.	Adulte	541	Incidence de diarrhée aiguë: 12,2 versus 16,1 %	NS

Tableau IIb. Principaux essais contrôlés randomisés testant des probiotiques en traitement curatif des diarrhées aiguës.

Probiotique	Référence	Dose/24 h	Durée du traitement	Âge (mois)	n	Durée de la diarrhée (traitement versus placebo)	p
<i>Lactobacillus</i>	19	Méta-analyse sur divers lactobacilles			765	Diminution d'environ 1 j	< 0,001
<i>L. GG</i>	17	1,2 x 10 ¹⁰ CFU, matin et soir	5 j	2-72	87	76 versus 115 h (-1,3 j)*	0,03
<i>L. GG</i>	18	6 x 10 ⁹ CFU	Début < 48 h des symptômes pour 5 j de traitement	10-28	100	78 versus 115 h (-1,3 j)	< 0,001
<i>Mix 3</i>		1 x 10 ⁹ CFU			97	70 versus 115 h (-1,5 j)	0,38
<i>S. b.</i>		5 x 10 ⁹ CFU			91		NS
<i>B. c.</i>		1 x 10 ⁹ CFU			100	> 105 versus 115 h	NS
<i>E. f.</i>		7,5 x 10 ⁷ CFU			91		NS
<i>L. GG</i>	22	1 x 10 ¹⁰ CFU	Durée des symptômes	1-24	124	aucun bénéfice sur les diarrhées à déshydratation modérée	NS
<i>S. b.</i>	20	3 x 200 mg	-	3-36	130	Guérison clinique à 48 h: 85 versus 40 %	< 0,01

* Uniquement dans les diarrhées à rotavirus.

Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques

Pour les 5 à 30 % des patients qui développeront une diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), deux souches ont montré une efficacité, qui est cependant variable suivant les études. *L. rhamnosus* GG a été associé à une baisse de l'incidence de DAA chez l'enfant en ambulatoire, mais une étude menée chez 300 adultes hospitalisés n'a retrouvé aucun bénéfice. *Saccharomyces boulardii* a montré une baisse d'incidence de DAA lors des traitements antibiotiques d'éradication de *Helicobacter pylori*. Une méta-analyse (28) a montré que seul *S. boulardii* était efficace dans le cas particulier de la prévention des diarrhées liées à *Clostridium difficile*. Une étude a montré que, associé au traitement antibiotique par métronidazole ou vancomycine, celui-ci diminuait de 50 % les rechutes après une première récurrence de colite à *C. difficile*, à la dose de 1 g/j pendant 28 jours (tableau III).

Conclusion

Ces résultats rappellent que les probiotiques sont plus qu'un concept séduisant ; deux souches en particulier ont démontré une certaine efficacité

clinique : *S. boulardii* et *L. rhamnosus* GG. Il est possible de prescrire des probiotiques selon une médecine basée sur des preuves, même si les indications sont restreintes et les preuves scientifiques parfois maigres. Il faut donc continuer à évaluer chaque souche par des essais contrôlés et randomisés rigoureux, afin de valider définitivement ces indications. C'est d'autant plus vrai que ces thérapies ne seraient pas dénuées de risques. Des cas de fongémie à *S. boulardii*, probablement liés à la galénique ancienne en poudre, ont été décrits chez certains patients immunodéprimés par colonisation de cathéter veineux central (29). Une étude multicentrique publiée en 2008 (30), contrôlée, randomisée, en double insu, a testé un mélange de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* chez 296 patients atteints de pancréatite aiguë sévère, les probiotiques étant administrés par voie naso-jéjunale. La mortalité était de 6 % dans le groupe placebo, contre 16 % dans le groupe probiotiques ; dans ce dernier, on comptait neuf cas d'ischémie intestinale dont huit mortels, contre aucun cas dans le groupe placebo. Néanmoins, dans l'ensemble des grandes études présentées ici, les probiotiques administrés par voie classique chez des sujets ne présentant pas un terrain débilisé n'ont jusqu'à présent montré aucun effet secondaire sérieux mais, au contraire, une bonne tolérance globale. ■

Tableau III. Principaux essais contrôlés randomisés ayant testé des probiotiques en traitement préventif de la DAA.

Souche	Référence	Dose/24 h	Durée du traitement	Antibiotique	n	Traitement versus placebo	p
<i>S. b.</i>	25	200 mg	Variable, ambulatoire	β lactamines cyclines	388	4,5 versus 17,5 %	< 0,01
	26	1 g	À 72 h au début des AB et 3 j post-traitement (hospitalier)	β lactamines	193	7,2 versus 14,6 %	0,02
	27	500 mg x 2	14 j	Éradication Hp amoxicilline + clarithromycine	376	5,9 versus 11,5 %	0,049
<i>L. GG</i>	23	2 x 10 ¹⁰ CFU	Temps du traitement AB	Divers, en ambulatoire	188 enfants	2 versus 26 %	< 0,02
	24	2 x 10 ¹⁰ CFU	14 j	Divers	302 adultes hospitalisés	29,3 versus 29 % : pas d'effet	NS

Références bibliographiques

1. Piche T, Rampal P. Flore microbienne intestinale. Paris: John Libbey Eurotext, 201-16.
2. McFarland L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
3. Black F, Anderson P, Orskov J, Gaarslev K, Laulund S. Prophylactic efficacy of Lactobacilli on travellers' diarrhea. *Travel Med* 1989;7:333.
4. Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different nonantibiotic preparations. *Travel Med Int* 1989;9:17.
5. Kollaritsch H, Holst H, Grobara P, Wiedermann G. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study]. *Fortschr Med* 1993;111(9):152-6.
6. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 1997;4:41-3.
7. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M et al. Prevention of travelers diarrhea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990;22:53-6.
8. Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? *N Engl J Med* 1995;333:1360-1.
9. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by Lactobacillus casei (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract* 1999;53:179-84.
10. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568-71.
11. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.
12. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138(3):361-5.
13. Pereg D, Kimhi O, Tirosh A, Orr N, Kayouf R, Lishner M. The effect of fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *Am J Infect Control* 2005;33:122-5.
14. Vrese M, Marteau P. Probiotics and Prebiotics: effects on Diarrhea. *J Nutr* 2007;137(3. Suppl.2):803S-11S.
15. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs* 2005;7:111-22.
16. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A et al. Effect of Lactobacillus GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:203-11.
17. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:247-53.
18. Canani RB, Cirillo P, Terrin G et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007;335(7615):340. Epub 2007 Aug 9.
19. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109(4):678-84.
20. Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. Évaluation thérapeutique de *Saccharomyces boulardii* chez des enfants souffrant de diarrhée aiguë. *Ann Pediatr* 1994;41:397-400.
21. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl.2):S17-25. Review.
22. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625-34.
23. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135(5):564-8.
24. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76(9):883-9.
25. Adam J, Barret A, Barret Bellet C. Essais cliniques contrôlés en double insu de l'ultraveure lyophilisée : étude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. *Med Cir Dig* 1976;5:401-5.
26. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995;90(3):439-48.
27. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(12):1357-61.
28. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):812-22.
29. Cassone M, Serra P, Mondello F et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol*. 2003;41(11):5340-3.
30. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371(9613):651-9. Epub 2008 Feb.

1. DENOMINATION : ULTRAPROCT®. fluocortolone, cinchocaine **2. COMPOSITION :** Suppositoire p suppos : Fluocortolone (DCI) triméthylacétate 0,612 mg, Fluocortolone (DCI) caproate 0,630 mg, Cinchocaine (DCI) chlorhydrate 1 mg. Excipients : glycérides hémissynthétiques solides. Pommade p tube : Fluocortolone (DCI) triméthylacétate 9,18 mg, Fluocortolone (DCI) caproate 9,45 mg, Cinchocaine (DCI) chlorhydrate 50 mg. Excipients : alcool de cire, huile de ricin, huile de ricin hydrogénée, parfum, monoricinoléate de polyéthylène glycol. **3. FORMES et PRÉSENTATIONS :** Suppositoire - Boîte de 10, sous plaquettes thermosoudées. Pommade : Tube de 10 g. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1. Indications :** Manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Suppositoire : 1 suppositoire par jour (en cas de crise aiguë, 2 à 3 le premier jour). Pommade : 2 applications par jour (en cas de crise aiguë, 3 ou 4 applications le premier jour). **4.3 Contre-indications :** Allergie aux anesthésiques locaux. **4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :** - L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale. - Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, il doit être interrompu et un examen proctologique est indispensable. - Dues à la présence de fluocortolone : ce traitement n'est pas indiqué dans les maladies anales d'origine bactérienne, mycosique, virale ou parasitaire en l'absence de traitement anti-infectieux spécifique. - L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. **5. PHARMACODYNAMIE :** Topique en proctologie. La fluocortolone est un corticoïde anti-inflammatoire et anti-allergique. La présence de deux esters permet d'obtenir une activité à la fois rapide et prolongée. Cette activité est complétée par la présence d'un anesthésique local, le chlorhydrate de cinchocaine. **6. CONDITIONS DE CONSERVATION :** Suppositoire : A l'abri de la lumière. **7. PRÉSENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION :** 311 014.3 (1998) suppositoire. 311 013.7 (1991) pommade. **8. CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I, Non remb Séc soc. **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BAYER SANTÉ - 13 rue Jean Jaurès - 92807 PUTEAUX Cedex. PHARMACOVIGILANCE : Tél : 03 20 20 88 59. **EXPLOITANT :** INTENDIS S.A.S. Qualité de visite médicale : Tél : 01 49 06 45 90 ou par e-mail : qualite-visite-medicale@intendis.com. « Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL, en application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «Informatique et libertés» du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du pharmacien responsable de notre laboratoire »

Intendis SAS - 13 rue Jean Jaurès, 92807 Puteaux Cedex Téléphone : 01 49 06 45 90 - Fax : 01 49 06 45 86 www.intendis.fr

Unique et Multiple Communication - INT0097 - 12/08

INTENDIS

Crisel(s) hémorroïdaire(s)
Thrombose, inflammation, douleur, prurit

Ultraproct®
Fluocortolone Cinchocaine

c'est Ultra !

Le choix entre suppositoire et pommade