

# L'épidémie des probiotiques! En profiter en toute sécurité

D. Thirion, B. Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP  
Professeur agrégé de clinique, pharmacien  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
Royal Victoria Hospital/MUHC

Université   
de Montréal

# La DACD: sévérité de la maladie 1991-2003

Période	Nombre de pts avec CDAD	No. (%) mortalité < 30 jours	No. (%) avec complication
1991-92	169	8 (4.7)	12 (7.1)
1995-96	215	13 (6)	17 (7.9)
2001-02	244	21 (8.6)	28 (11.8)
2003	390	54 (13.8)*	71 (18.5)*

Complication: Présence de un ou plusieurs des suivants:  
mégacolon, perforation, colectomie, choc nécessitant vasopresseurs, mortalité < 30 jours après diagnostic.

\*p < 0.001

# Définition

## ■ Probiotique

- Monoculture ou culture mixte
- Micro-organismes vivants qui *profitent* au microbiote indigène de l'humain
- Administrés en quantités suffisantes:  
au moins  $1,0 \times 10^9$  UFC d'un microorganisme admissible

## ■ Différencier de prébiotique

# Composition

## ■ Microorganismes

### – Ferments lactiques

» Bactérie gram positif, produit acide lactique pour inhiber la croissance de pathogènes

### – Bifidobactéries

» Bactérie gram positif, produit acide lactique et acide acétique, survie dans le gros intestin

### – Levures

» Champignon, recolonisation du petit et gros intestin



# Probiotiques dans les aliments et comme PSN

## ■ Aliments

- Des micro-organismes vivants, administrées en quantités adéquates
- Allégation santé, fonctionnelle

## ■ PSN

- Des micro-organismes vivants, administrés en quantités adéquates, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte
- Allégation thérapeutique (pharmaceutique)

# Espèces bactériennes acceptées pour usage dans les aliments

<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Bifidobacterium animalis subsp. animalis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (B. lactis)</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i>	<i>Lactobacillus plantum</i>
<i>Bifidobacterium longum subsp. longum</i>	<i>Lactobacillus rhamonus</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>

Distinguer les définitions de souche bactérienne et espèce bactérienne



# Allegations acceptées pour les probiotiques dans les aliments (non spécifiques à la souche)

## Allégations non spécifiques à la souche acceptées pour les probiotiques

Probiotique présent naturellement dans la flore intestinale

Fournit des microorganismes vivants présents naturellement dans la flore intestinale

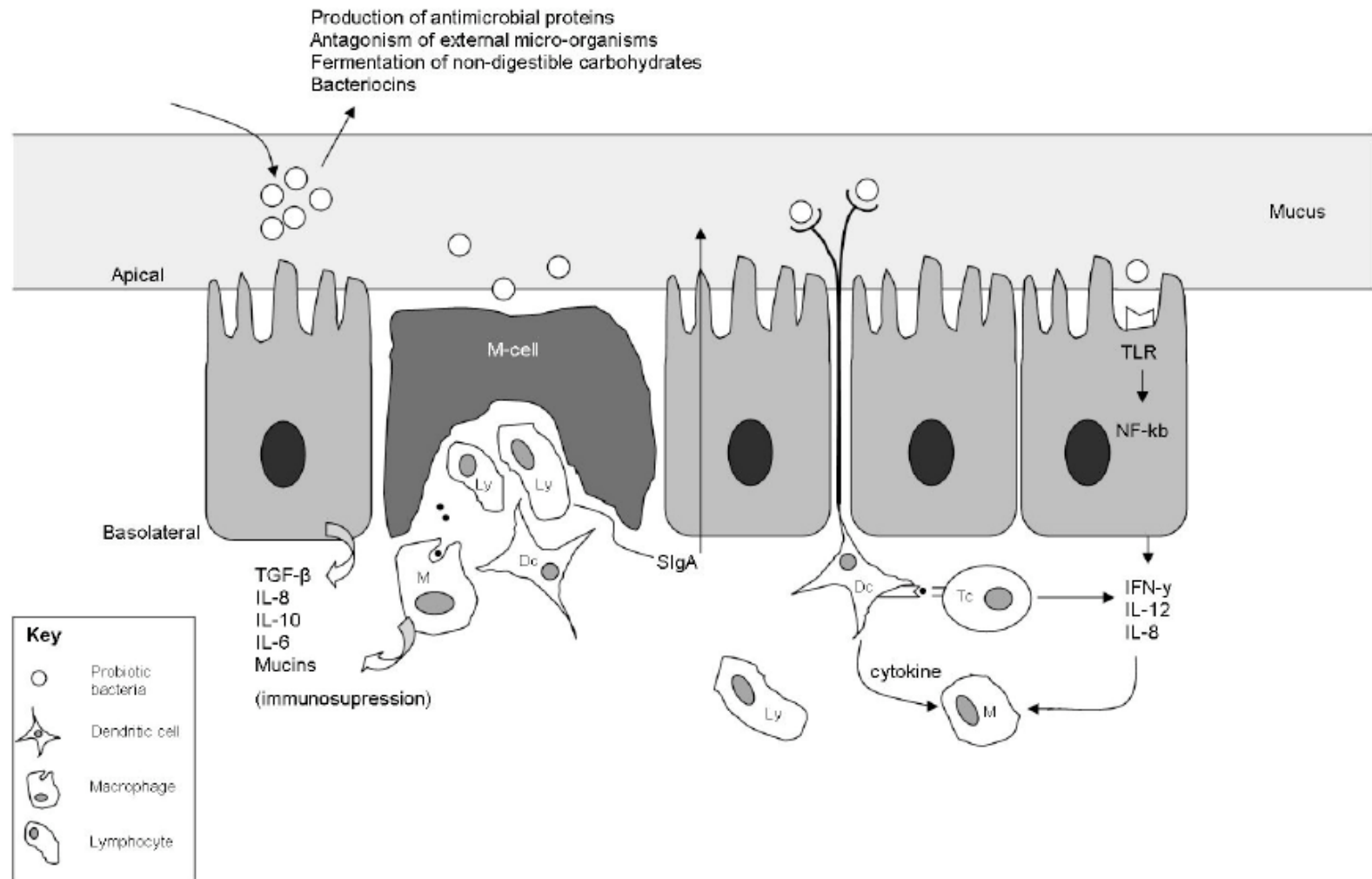
Probiotique contribuant à la santé de la flore intestinale

Fournit des microorganismes vivants contribuant à la santé de la flore intestinale

# Mécanisme d'action

- **Modulation de l'activité du système immunitaire gastro-intestinale**
- **Effets antimicrobiens directes pour inhiber la croissance de pathogènes**
- **Augmentation des autres barrières**
  - Augmentation de la production de mucus
  - Exclusion compétitive pour les niches de croissance et récepteurs d'adhésion cellulaire

# Mécanisme d'action





# Évaluations de l'efficacité des probiotiques

## ■ In vitro

- Stabilité à l'acide gastrique et à la bile
- Adhérence aux cellules épithéliales humaines
- Réduction de l'adhérence des bactéries pathogéniques
- Activité antimicrobienne contre les pathogènes (*H. pylori*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogens*, *Clostridium difficile*)

# Bénéfices potentiels

- Améliorer la tolérance au lactose
- Prévention du cancer du colon
- Diminution du taux de cholestérol
- Diminution de la pression artérielle
- Immunomodulation
- Prévention et traitement des infections (*Saccharomyces boulardii*, *L. GG*)
- Prévention de la diarrhée aux antibiotiques (*L. GG*, *L. casei*, *L. acidiphilus*)
- Traitement du syndrome de l'intestin irritable et de la colite ulcéreuse (*L. johnsonii*, *VSL#3*, *Lactobacillus rhamnosus GG*)

# Synergie?

- **Combinaison de souches dans le même produit**
- **Avec propriétés qui permettent une augmentation de l'activité désirée**
- **Processus beaucoup plus complexe nécessitant une évaluation approfondie**

# Recommandations pour l'évaluation de l'innocuité

- Potentiel de résistance aux antibiotiques afin de ne pas introduire un nouveau mécanisme
- Potentiel de production de toxines
- Activité hémolytique
- Activité métabolique
- Évaluation des effets secondaires suivant la mise en marché

# Innocuité

- Augmentation du taux de mortalité chez les patients avec pancréatite aux soins intensifs
- Développement de sensibilité aux allergènes chez les enfants de moins de 6 mois
- Septicémie, endocardite, pneumonie d'aspiration

# Précautions

- Immunosupprimé (maladie ou médicament)
- Atteinte gastro-intestinale (ex: maladie de Crohn)
- Obstruction gastro-intestinale
- Risque de pneumonie d'aspiration
- Production de vitamine K?

# Exemples de préparations

Produits	Composition	Quantité	Commentaire
Yoptimal (Yoplait)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	1 milliard/100g	Respecter les conditions d'entreposage
DanActive (Danone)	<i>L. casei</i>	10 milliards/94g (1 bttle)	Concentration élevée, évalué par études cliniques
Lait Pro (Natrel)	<i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 milliard par 250 mL	Boisson laitière Respecter les conditions d'usage (ne pas chauffer)

# Exemples de préparations

Produits	Usage	Teneur	Composition	Posologie
Probaclac (capsule)	DAA	Adulte 6md/cap Enfant 3 md/cap Xfort 10 md/cap	<i>L. helveticus</i> R52 <i>L. rhamnosus</i> R11 et autres	1 cap BID
Bio-K+ CL 1285 (Capsule, lait fermenté)	DAA	30 md/cap régulier 50 md/cap xfort ou portion de lait	<i>L. Acidophilus</i> <i>L. casei</i>	1-2 caps die (régulier) 1 cap die (x-fort) 1 lait fermenté DIE
Probiotiques 6 Milliard (Adrien Gagnon) (capsule)	DAA	5.7 md ufc 0.3 md ufc	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus acidophilus (helveticus) et autres</i>	1 cap TID
Florastor (capsule, sachet)	DAA DACD	5 md/cap (250 mg)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	DAA: 250 mg BID x 5 jours DACD 500 mg BID x 4 sem



# Probiotiques utiles en prévention ou traitement de la DACD?

**2 revues complètes récentes:**

- **Katz JA. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 249-55**
  - Revue de la littérature
- **McFerland LV. Am J Gastroenterol 2006; 101: 812-22.**
  - Méta-analyse

# Prévention primaire de la DAA

**TABLE 1.** *Saccharomyces boulardii* for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea

Study	N	Design	Dose	Patients	Results	Comments
Surawicz <sup>22</sup>	180	RCT-placebo	500 mg BID	Hospitalized adults	Decreased diarrhea: placebo 21.8% vs. SB 9.5% <i>P</i> = 0.038	Variable antibiotic therapy and duration of follow-up
McFarland <sup>23</sup>	193	RCT-placebo	500 mg BID	Hospitalized adults; $\beta$ -lactam treated	Decreased diarrhea: placebo 14.6% vs. SB 7.2% <i>P</i> = 0.02	7-week follow-up
Lewis <sup>24</sup>	69	RCT-placebo	113 mg BID	Hospitalized adults over age 65	No difference in diarrhea	Lower dose compared to other trials
Bleichner <sup>26</sup>	128	RCT-placebo	500 mg QID	Adult ICU patients being tube fed	Fewer days with diarrhea: placebo 18.9 vs. 14.2 <i>P</i> = 0.0069	No adverse effects in ICU population
Kotowska <sup>25</sup>	269	RCT-placebo	250 mg BID	Children 6 mo to 14 y	Less diarrhea: placebo 23% vs. SB 8%; RR = 0.3,	2-wk follow-up

**TABLE 2.** *LGG* for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea

Study	N	Design	Dose	Patients	Results	Comments
Vanderhoof <sup>13</sup>	202	RCT-placebo	1–2 $\times 10^{10}$ CFU daily	Outpatient children 6 mo to 10 y	Decreased diarrhea: placebo 26% vs. LGG 8% <i>P</i> = NS	Sig. difference in diarrhea duration, but not frequency
Arvola <sup>11</sup>	167	RCT-placebo	1 $\times 10^{10}$ CFU daily	Inpatient and outpatient children 2 wk to 12.8 y	Decreased diarrhea: placebo 16% vs. LGG 5% <i>P</i> = 0.05	3-mo follow-up
Siitonen <sup>30</sup>	16	RCT	LGG in yoghurt	Adult volunteers	Decreased diarrhea	Also, decreased flatulence and abdominal pain
Thomas <sup>12</sup>	302	RCT-placebo	10 $\times 10^9$ CFU BID	Hospitalized adults	No difference in diarrhea: placebo 29.9% vs. LGG 29.3% <i>P</i> = 0.93	No adverse effects in ICU population

# Prévention primaire de la DACD

TABLE 3. Probiotics for the Prevention of *C. difficile* diarrhea

Study	N	Design	Dose	Outcome Measure	Results	Comments
<i>Primary Outcome</i>						
McFarland <sup>40</sup>	124	RCT-placebo	SB 1 g daily	Diarrhea X7 d. and positive toxin assay	Decreased recurrence: $P = 0.04$	Different antibiotic regimens and duration
Surawicz <sup>39</sup>	168	RCT-placebo	SB 500 mg BID	Diarrhea X7 d. and positive toxin assay	Decreased recurrence in high-dose vancomycin-treated subset: $P = 0.05$	High dose vancomycin subset only 42 patients; only 10 recurrences in this subset
Wullt <sup>41</sup>	29	RCT-placebo	<i>L. plantarum</i> 299v $5 \times 10^{10}$ CFU	Diarrhea X5-10 d. and positive toxin assay	Decreased recurrent diarrhea: placebo 66% vs. LP 36%	Study too small to be clinically useful
Plummer <sup>43</sup>	105	RCT-placebo	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. bifidum</i> , $2 \times 10^{10}$ CFU	Presence of <i>C. difficile</i> and diarrhea	No sig. difference: placebo 7.25% vs. PB 2.9%	No difference in toxin-positive and culture-positive patients
<i>Secondary Outcome</i>						
Surawicz <sup>22</sup>	180	RCT-placebo	SB 500 mg BID	Acquired <i>C. difficile</i> after enrollment	Decreased <i>C. difficile</i> diarrhea: placebo 31% vs. SB 9.4% $P = 0.07$	Short follow-up
McFarland <sup>23</sup>	193	RCT-placebo	SB 500 mg BID	Diarrhea during follow-up	Increased diarrhea in <i>C. difficile</i> -positive patients	<i>C. difficile</i> data not analyzed based on treatment assignment
Lewis <sup>24</sup>	69	RCT -placebo	SB 113 mg BID	Positive toxin assay	No difference: <i>C. difficile</i> between groups	Small number of <i>C. difficile</i> cases
Bleichner <sup>26</sup>	128	RCT-placebo	SB 500 mg QID	Positive toxin assay	Decreased <i>C. difficile</i> -related diarrhea: placebo 17.3% vs. SB 3.4%	Small number of <i>C. difficile</i> cases
Thomas <sup>12</sup>	302	RCT-placebo	LGG $10 \times 10^9$ CFU BID	Diarrhea and positive toxin assay	No differences between treatment groups	Small number of toxin-positive cases and short follow-up

# Lignes directrices pour usage des probiotiques pour la diarrhée associée aux antibiotiques et la diarrhée à *Clostridium difficile*

## Prévention de la diarrhée associée aux AB

Adultes: *S. boulardii* 1g par jour

Niveau d'évidence: Bon

Enfants: LGG 1-2 X 10<sup>10</sup> CFU par jour

Niveau d'évidence: Bon

Éviter chez les patients immunosupprimés

## Prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*

Adultes: *S. boulardii* 1g par jour

Niveau d'évidence: Modéré

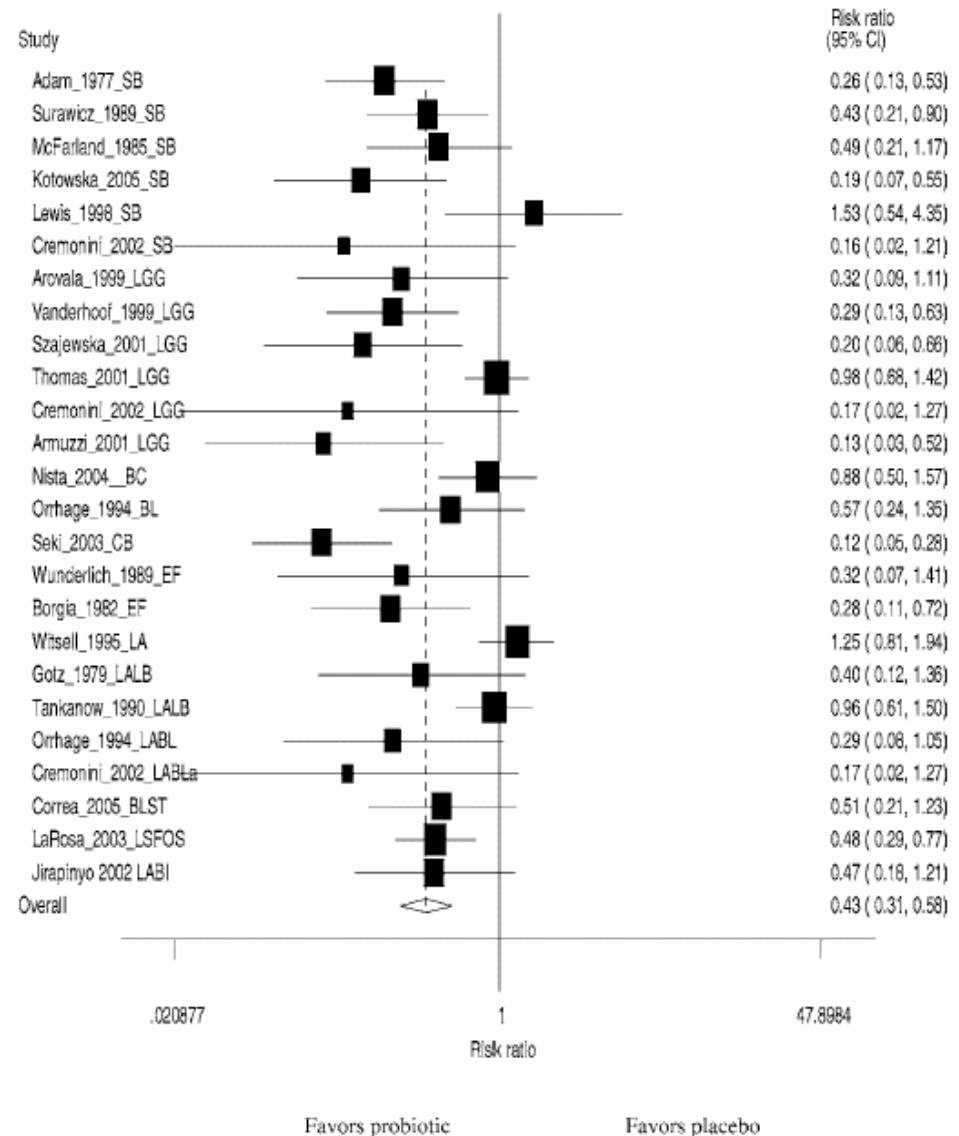
Enfants: pas assez d'évidence pour faire une recommandation

Éviter chez les patients immunosupprimés

# McFerland et al méta-analyse

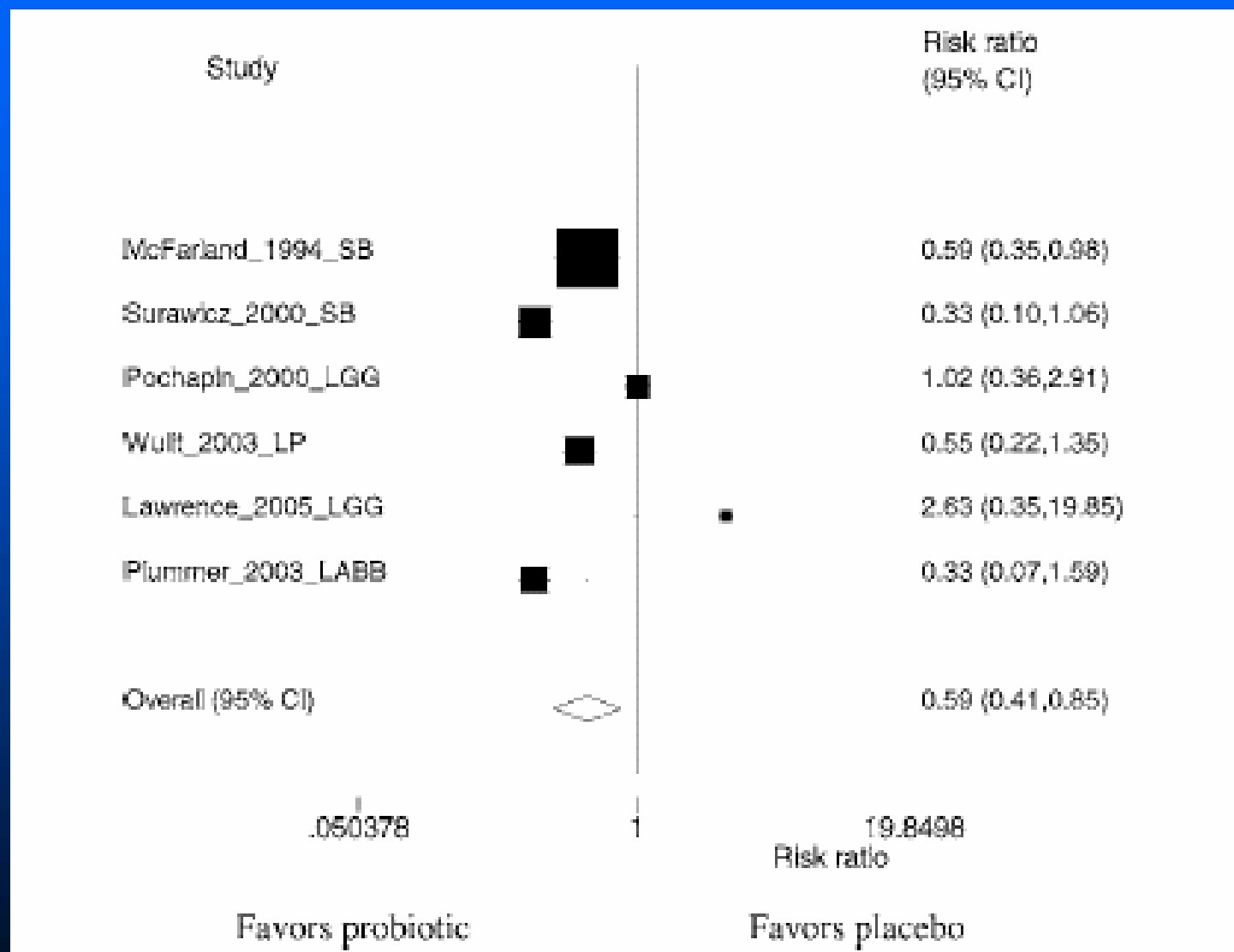
- Études sur l'efficacité des probiotiques dans la colite à *C. difficile* sont contradictoires et un consensus ne peut être établi
- Méta-analyse utilisant les moteurs de recherche Pubmed, Medline et Google Scholar:
  - 31 études randomisées

# Probiotiques en prévention de la DAA



McFarland LV et al. Am J  
Gastroenterol 2006;101:812-  
22

# Probiotiques en traitement de la DACD



# Probiotiques et antibiotiques?

- **Surawicz, CID 2000; 31:1012-7**
  - Vancomycine QID x 10j + *S.boulardii*  
500mg po BID au jour 7 de vanco X 4 semaines
- **MacFarland, JAMA 1994; 271(24): 1913-8**
  - Tx Vanco ou MTZ suivi de *S.boulardii*  
500mg po BID X 4 semaines

# McFerland et al méta-analyse

- 3 différents probiotiques: *S. boulardii* - *Lactobacillus rhamnosus* GG- Mélanges de probiotiques réduisent le développement de la diarrhée associée aux AB
- Seulement *S. boulardii* semble être efficace contre la diarrhée associée au *C. difficile*

# Prévention primaire

- Étude randomisé, placebo, de yaourt enrichi de lactobacilles (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*)
- Administré à moins de 24 heures après le début des antibiotiques
- Taux de DAA
  - 17.1% ds groupe lactobacilles
  - 37.2% ds groupe placebo
  - $p = 0,039$  n = 89
- Diminution de l'incidence de DACD chez les patients recevant des antibiotiques (ns)

# **Probiotiques en émérgence!**

**L'aspect naturel, végétarien et en équilibre avec l'environnement plait à l'esprit mais tend à faire oublier le jugement clinique**

**Laissons les recettes et la cuisine au cuisinier, prenons soins des patients**