

ED probiotiques

UEL 337– Microorganismes : amis ou ennemis ?

Claire Janoir

Généralités

- ▶ « **Micro-organisme vivant qui, administré en quantité adéquate, entraîne un bénéfice sur la santé de l'hôte** » (OMS, 2001)
- ▶ Beaucoup de candidats (bactéries lactiques ++)
- ▶ Médicaments, compléments alimentaires
- ▶ Marché en pleine croissance, estimé à 68 milliards d'euros en 2025.

- ▶ **Principalement à usage alimentaire → bien être** (aliment, complément alimentaire, DM)

Box 1 Overview of the main organisms marketed as probiotics in industry.

Bifidobacterium species

B. adolescentis, *B. animalis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. longum* subsp. *longum*.

Lactobacillus species

Lactobacillus acidophilus, *L. casei*, *L. 'caucasicus'* = *L. kefir*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii* *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. gallinarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. leichmanii* = *delbrueckii* subsp. *lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. sakei*, *L. salivarius*, *L. sporogenes* = *Bacillus coagulans*.

Other Lactic acid bacteria

Enterococcus faecalis, *E. faecium*,

Lactococcus lactis,

Leuconostoc mesenteroides,

Pediococcus acidilactici, *P. pentosaceus*,

Streptococcus salivarius, *S. macedonicus*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. thermophilus*.

Bacillus species

Bacillus cereus, *B. clausii*, *B. coagulans*, *B. licheniformis*, *B. mesentericus*, *B. subtilis*.

Other bacteria

Clostridium butyricum,

Escherichia coli,

Propionibacterium freudenreichii,

Saccharomyces cerevisiae subsp. *cerevisiae*, *Saccharomyces cerevisiae* subsp. *boulardii*.

- ▶ **Très peu de médicaments à usage humain**

- ▶ En France

- Ultra-levure®
- Carbolevure®
- Lacteol®
- Lenia®
- Florgynal®
- Trophigil®

- Recherche dans de nombreux domaines

- Dermatologie
- Gastro-enterologie
- Infectiologie
- Neurologie/Psychiatrie
- ...

Fonctions possibles des probiotiques ?

- ▶ Restauration de fonctions physiologiques ou métaboliques
- ▶ Développement de l'immunité
- ▶ Effet barrière vis-à-vis de micro-organismes pathogènes
 - BMR
 - Bactéries entéro-pathogènes

Composition du microbiote

- ▶ Exemple du microbiote d'un adulte occidental sain
- ▶ Stable dans le temps sauf en cas d'événements extérieurs

Firmicutes

Bacteroidetes

Actinobacteria

Proteobacteria

Verrucomicrobia

Nombreux facteurs extérieurs modifiant le microbiote :

- Médicaments (antibiotiques, IPP, laxatifs,...)
- Modification brutale de l'alimentation
- Une alimentation stable mais inadéquate ?

Dysbiose

Des probiotiques pour certaines pathologies ?

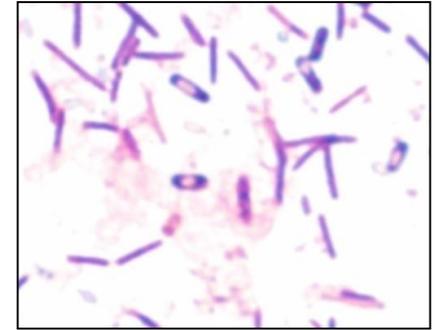
ICD et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

SII et *Bifidobacterium longum (infantis)* 35624

MICI et nouveaux probiotiques

Infections à *Clostridium difficile*

- ▶ Bacille à Gram positif, anaérobie strict, sporulant
- ▶ **Responsable d'infections digestives sévères, essentiellement après une antibiothérapie**
 - 15-25% des diarrhées post-antibiotiques
 - 95% des colites pseudomembraneuses
 - 1^{ère} place des infections bactériennes digestives associées aux soins dans les pays occidentaux
- ▶ Contamination oro-fécale
 - **Spores**
 - Manuportage, environnement



Saccharomyces boulardii CNCM I-745

- ▶ Souche proche de *S. cerevisiae*
- ▶ Résistance aux acides biliaires et aux antibiotiques
- ▶ En transit dans le microbiote (pas d'implantation)
- ▶ **Médicament** (Ultra-levure®)
- ▶ **Indications**
 - Officielle : Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation
 - Autres :
 - Prévention de la diarrhée associées aux antibiotiques
 - Prévention des rechutes des ICD (en adjonction d'un traitement antibiotique)

Syndrome de l'intestin (colon) irritable (1)

▶ Données cliniques

- Ce syndrome correspond à **l'association ou l'alternance de 3 symptômes** :
 - Douleurs abdominales (hypersensibilité viscérale)
 - Ballonnements intestinaux
 - Anomalies du transit (troubles de la motricité intestinale) : diarrhée ou constipation
- ± troubles anxieux ou dépressifs

▶ Données épidémiologiques

- 50% des motifs de consultation en gastro-entérologie
- ≈ 9 millions de cas en France (prévalence mondiale de 10 à 25% en fonction des pays)

Syndrome de l'intestin (colon) irritable (2)

- ▶ **Diagnostic d'élimination, basé sur l'interrogatoire du patient**
- ▶ **Physiopathologie**
 - Pas de lésions organiques macroscopiques du colon
 - Inflammation chronique et de bas-grade de la muqueuse
- ▶ **LE SII est associé à une dysbiose**
 - Diminution globale de la diversité de population microbienne
 - Altération des proportions de groupes bactériens spécifiques
 - Diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*
 - Augmentation de l'espèce *E. coli* et de bactéries anaérobies
 - Augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes : augmentation de la production de gaz et d'AGCC par fermentation bactérienne

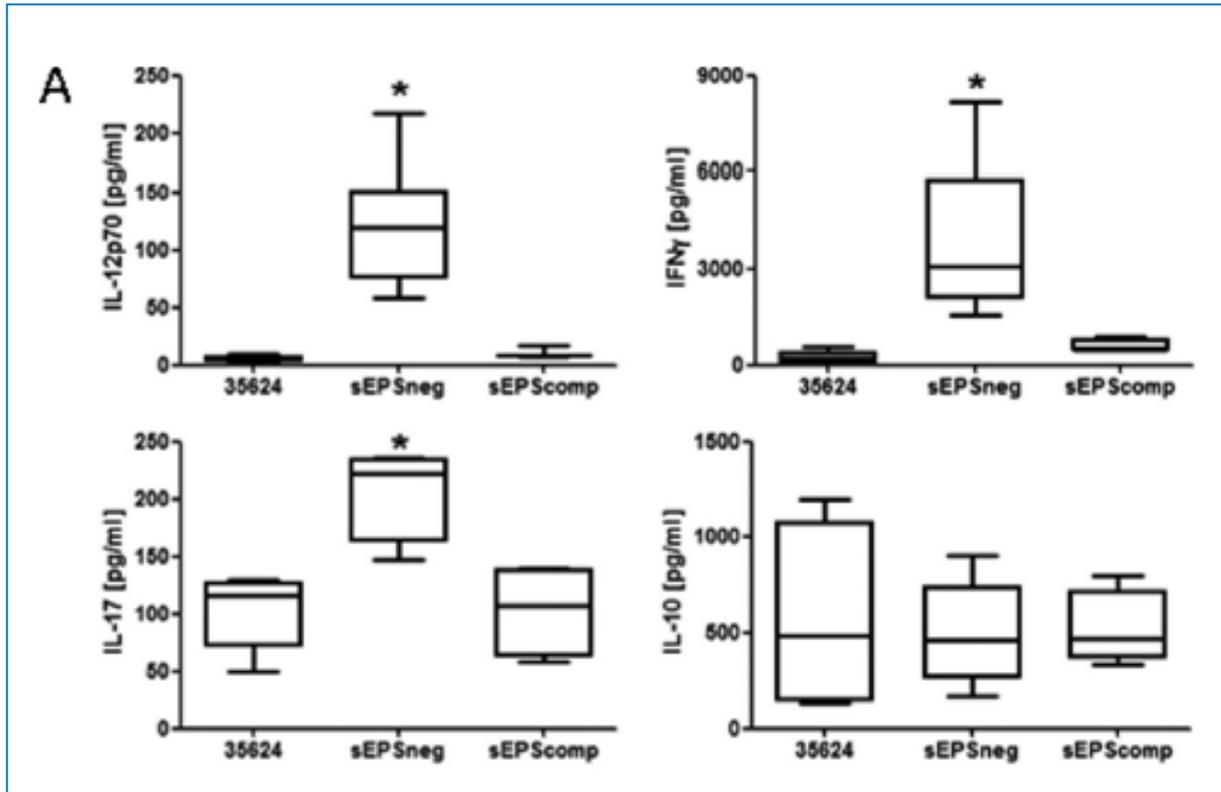
***Bifidobacterium longum* 35624**

- ▶ *Bifidobacterium longum subspecies longum* (ou *B. longum subs. infantis*) : souche proche de nombreuses autres souches probiotiques
- ▶ Proposé pour le traitement des symptômes du **côlon irritable**
- ▶ **Commercialisé sous le nom d'Alflorex (dispositif médical)**

« Démontrée dans des études cliniques, en atteignant l'intestin en vie, la souche 35624[®] va se fixer sur la paroi intestinale créant ainsi un film apaisant et protecteur »

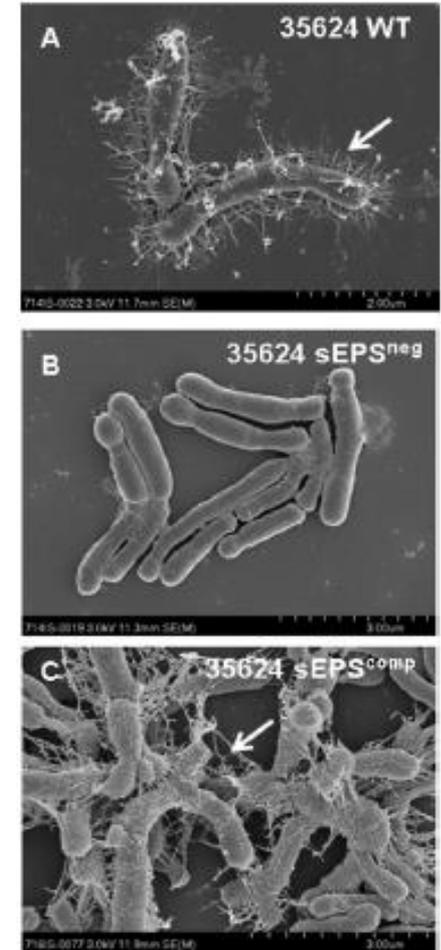
**SII et *Bifidobacterium longum*
(*infantis*) 35624**

Résultats d'une étude in vitro sur l'effet des polysaccharides de surface de *B. longum* (lignée cellulaire)

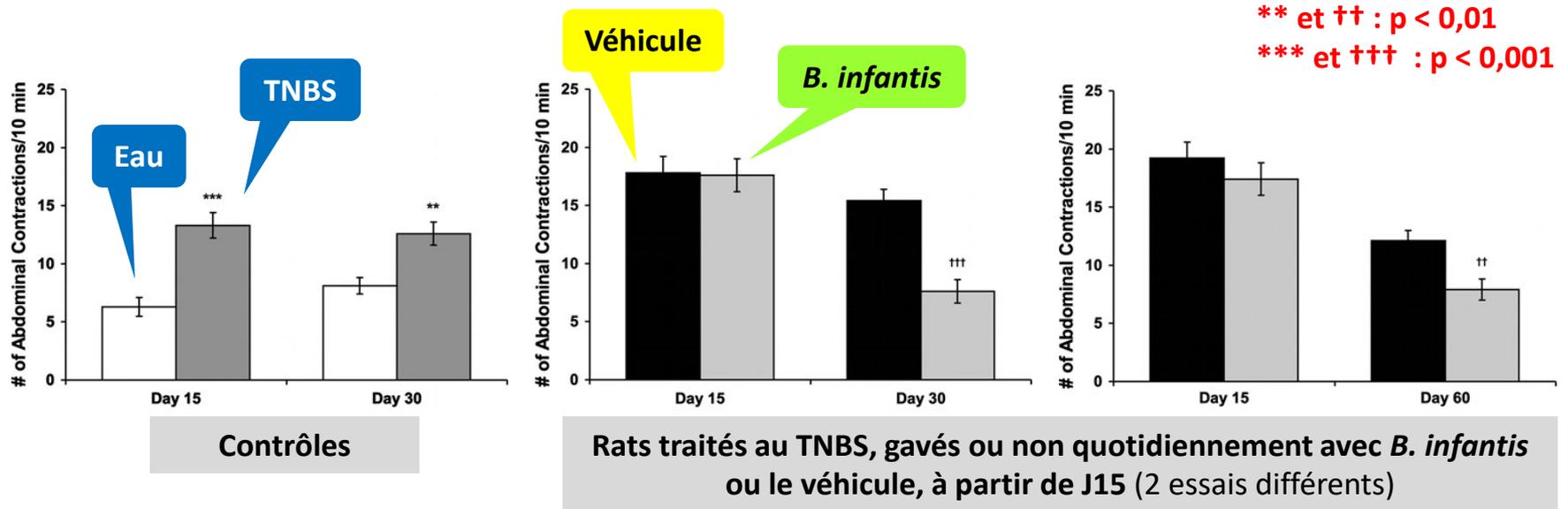


Modulation de la production de cytokine pro- et anti-inflammatoires par différentes souches ; souche sauvage 35624 ; souche ne produisant plus d'exopolysaccharide de surface ; souche complétée

*Observation des souches en
microscopie électronique*



Résultats d'une étude préclinique



Dig Dis Sci (2011) 56:3179–3186

3183

Table 1 Summary of results for colonic mucosa integrity parameters

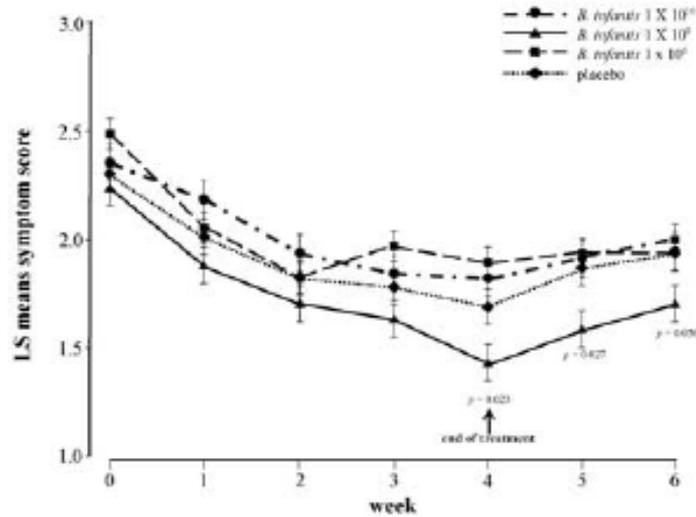
Group	Colonic damage score	Colonic wet weight (mg)	MPO (ng/g tissue wet weight)
Day 30—saline (n = 10)	0.0 ± 0.0	472.4 ± 32.3	19.2 ± 9.0
Day 30—TNBS (n = 6)	0.0 ± 0.0	457.2 ± 30.8	15.8 ± 7.2
Day 30—vehicle (n = 10)	0.5 ± 0.2	470.3 ± 27.9	45.3 ± 9.4
Day 30— <i>B. infantis</i> (n = 9)	0.6 ± 0.3	554.7 ± 60.9	37.8 ± 7.2
Day 60—vehicle (n = 10)	0.4 ± 0.2	483.5 ± 25.2	37.3 ± 5.7
Day 60— <i>B. infantis</i> (n = 10)	0.2 ± 0.1	542.2 ± 48.6	31.9 ± 3.8

There were no significant differences between any of the groups for these parameters (one-way ANOVA, $p > 0.05$)

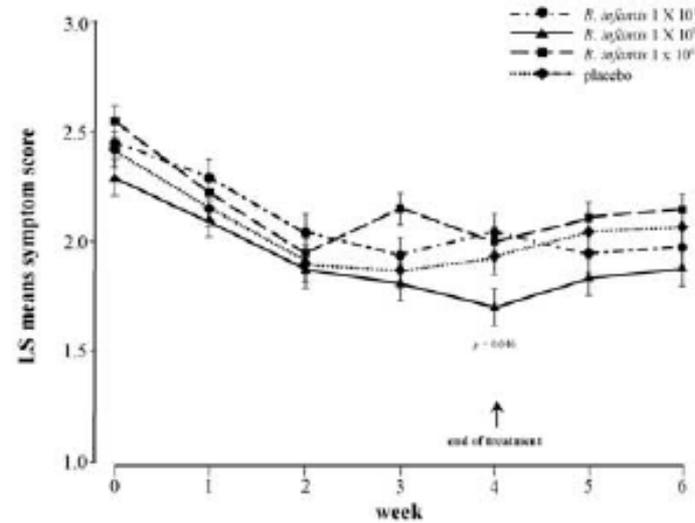
MPO myeloperoxidase, TNBS trinitrobenzenesulfonic acid

Résultats d'une étude clinique portant sur l'amélioration des symptômes du SII

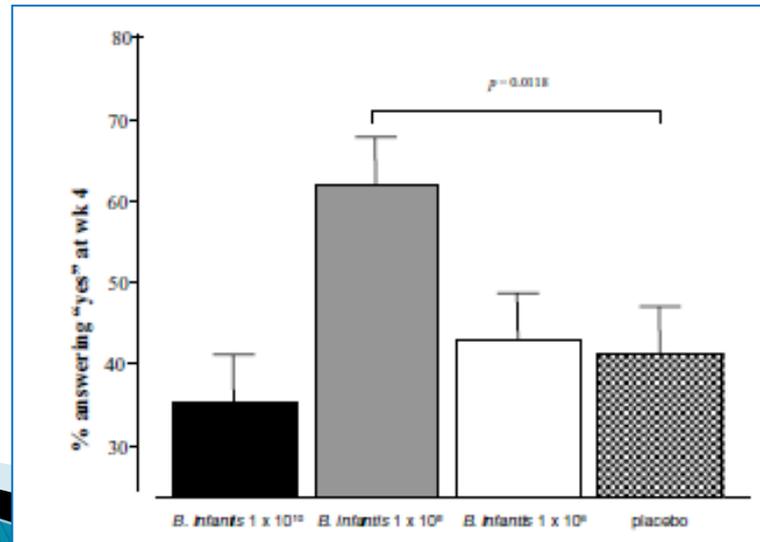
Effet de différentes doses de la souche *L. infantis* 35624 sur différents symptômes du SII



Sur les douleurs abdominales

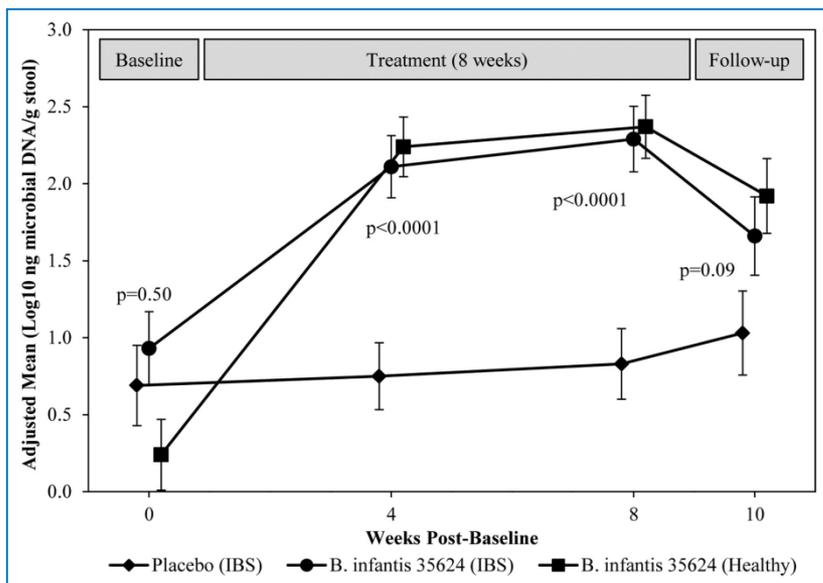


Sur les ballonnements et gaz



Evaluation globale de l'amélioration ou non des symptômes liés au SII

Résultats d'une étude clinique portant sur l'amélioration des symptômes du SII et autres informations



Excrétion fécale humaine de *B. infantis* 35624 mesurée par qPCR

Pas de modification majeure de la composition du microbiote (qPCR)

Symptom	Study Visit	Treatment Groups		p-value
		<i>B. infantis</i> 35624 (log ₁₀ ng DNA g ⁻¹)	Placebo (log ₁₀ ng DNA g ⁻¹)	
Abdominal pain	Baseline	Mean (SE) 2.39 (0.141)	Mean (SE) 2.50 (0.145)	
	Week 4	2.15 (0.164)	1.97 (0.171)	0.438
	Week 8	1.99 (0.161)	1.73 (0.170)	0.261
Bloating	Baseline	2.47 (0.156)	2.42 (0.160)	
	Week 4	2.15 (0.160)	2.01 (0.166)	0.541
	Week 8	2.01 (0.157)	1.89 (0.166)	0.576
Urgency	Baseline	2.38 (0.136)	2.20 (0.139)	
	Week 4	2.04 (0.157)	1.96 (0.163)	0.728
	Week 8	1.95 (0.163)	1.70 (0.173)	0.287
Incomplete evacuation	Baseline	2.24 (0.170)	2.18 (0.174)	
	Week 4	1.94 (0.158)	1.94 (0.165)	0.992
	Week 8	1.77 (0.165)	1.65 (0.175)	0.611
Straining	Baseline	1.98 (0.171)	1.90 (0.176)	
	Week 4	1.77 (0.159)	1.65 (0.165)	0.592
	Week 8	1.57 (0.166)	1.56 (0.176)	0.965
Gas	Baseline	2.45 (0.158)	2.29 (0.162)	
	Week 4	2.15 (0.154)	2.09 (0.160)	0.797
	Week 8	2.08 (0.166)	1.87 (0.175)	0.384
Overall symptom severity	Baseline	2.54 (0.149)	2.66 (0.153)	
	Week 4	2.44 (0.171)	2.07 (0.178)	0.134
	Week 8	2.20 (0.165)	1.82 (0.174)	0.114

Impact sur les principaux symptômes du SII

***Bifidobacterium longum* 35624 et SII : pour conclure**

- ▶ **Qu'en pensez-vous ?**

ICD et *Saccharomyces boulardii*
CNCM I-745

Résultats d'une étude préclinique

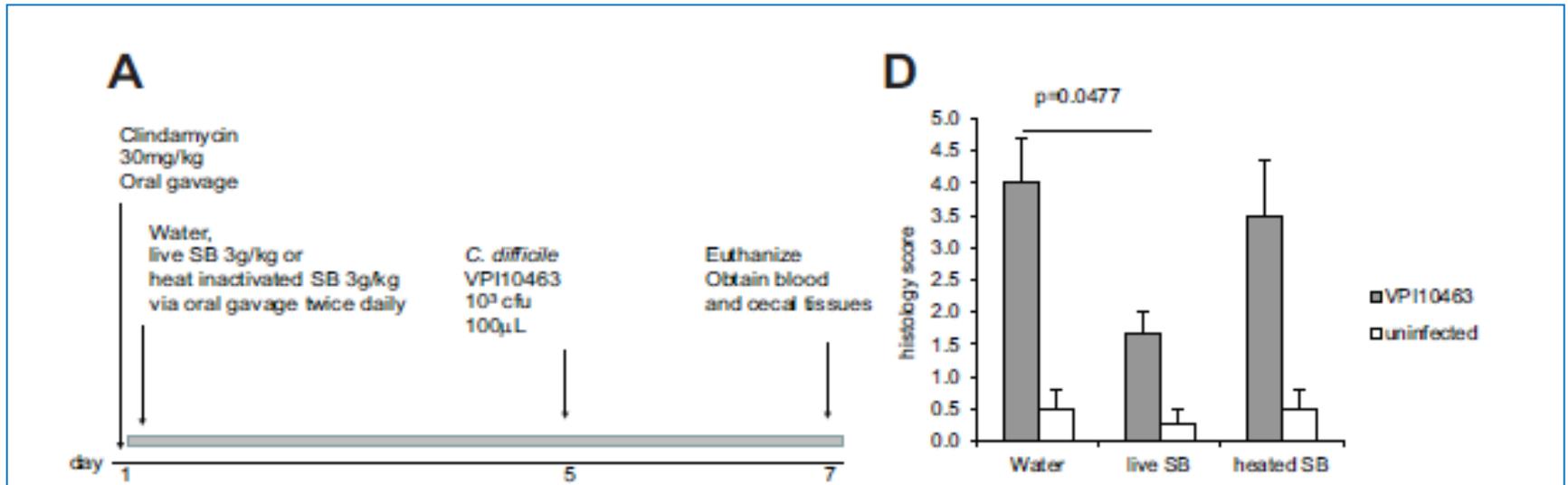


Schéma de l'expérience
(modèle animal hamster)

Score histologique des tissus caeaux
(animaux euthanasiés, 2 j p.i)

Modélisation mathématique de l'impact de *S. boulardii* sur le microbiote

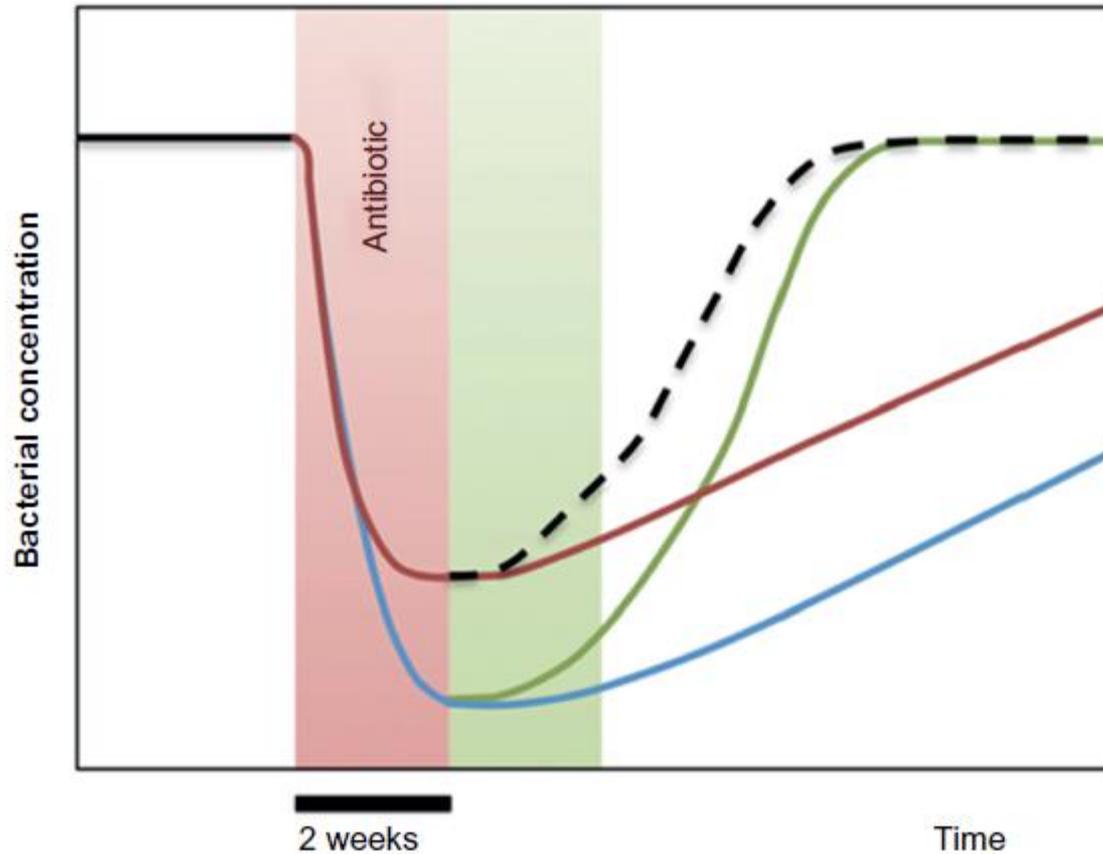


Figure 2 Generalized scheme of the effects of antibiotic dysbiosis on habitual/essential bacteria and other substantial bacteria.

Notes: Upon a 2-week antibiotic treatment (red area), the main microbial population suffers an abrupt decrease (blue line). *Saccharomyces boulardii* administered during antibiotic treatment (red area; red line) can reduce this decline by protecting the microbiota. If instead *S. boulardii* is administered following antibiotic treatment (green area; green line), *S. boulardii* can support a faster regeneration of the microbial population. Accordingly, the optimum would be a combination of both, a treatment with *S. boulardii* during and following antibiotic treatment. This is represented by the hypothetical black dotted line, which was derived from the other lines. The worst-case scenario is no *S. boulardii* treatment (blue line). Pioneer bacteria and accidental bacteria are excluded.

Etude rétrospective sur l'impact de l'arrêt de la prescription automatique de *S. boulardii* lors d'un traitement antibiotique dans un hôpital américain

167 157 patients

183 867 patients

Table I. Baseline demographics and clinical characteristics of patients with hospital onset CDI

Variable (measure)	Control (pre-) group	Study (post-) group	P value
N, % of sample	167, 46.6%	191, 53.4%	-
Age, years (mean ± SD)	65.7 ± 18.4	65.4 ± 18.9	0.87 ^A
Race/ethnicity (n, %)			0.37 ^B
White	126 (75.4)	142 (74.3)	
Black	19 (11.4)	19 (9.9)	
Hispanic	15 (9.0)	26 (13.6)	
Other	7 (4.2)	4 (2.1)	
Setting pre-admission (n, %)			0.52 ^B /0.33 [*]
Home	110 (65.9)	116 (60.7)	
Other hospital	20 (12.0)	20 (10.5)	
Skilled nursing facility	35 (21.0)	53 (27.7)	
Group home	2 (1.2)	2 (1.0)	
Days from admission to first positive <i>C. difficile</i> test [median (IQR), min-max]	8 (4-14), 2-141	7 (4-12), 2-95	0.32 ^C
Residing in ICU at time of <i>C. difficile</i> positive test (n, %)	38 (22.8)	47 (24.6)	0.68
Receipt of any linked antibiotic (n, %)	109 (65.3)	127 (66.5)	0.81 ^B
Receipt of ≥2 linked antibiotics (n, %)	40 (24.0)	42 (22.0%)	0.66 ^B

Etude rétrospective sur l'impact de l'arrêt de la prescription automatique de *S. boulardii* lors d'un traitement antibiotique dans un hôpital américain

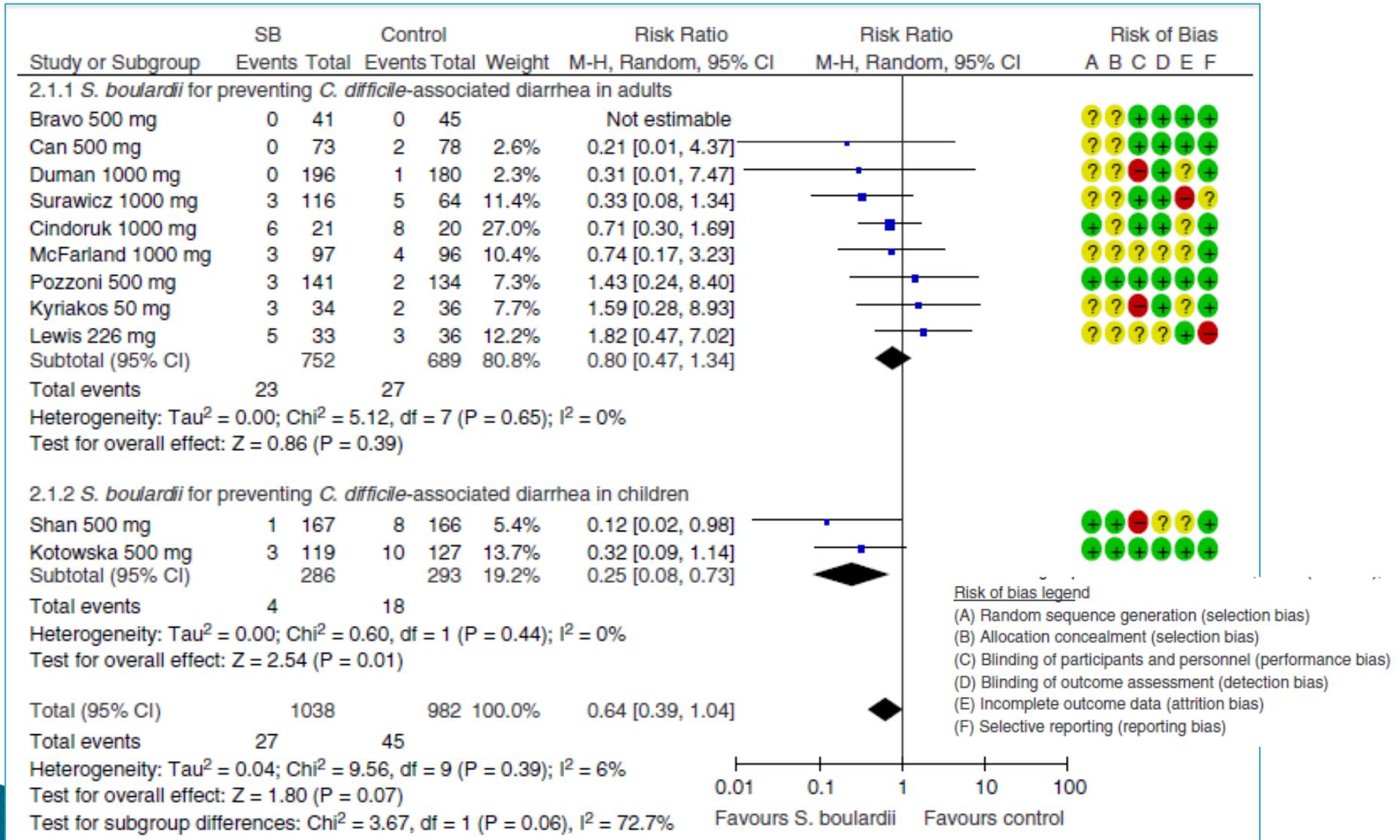
0,99 ICD /1000 patients

1,04 ICD / 1000 patients

Table I. Baseline demographics and clinical characteristics of patients with hospital-onset CDI

Variable (measure)	Control (pre-) group	Study (post-) group	P value
N, % of sample	167, 46.6%	191, 53.4%	-
Age, years (mean \pm SD)	65.7 \pm 18.4	65.4 \pm 18.9	0.87 ^A
Race/ethnicity (n, %)			0.37 ^B
White	126 (75.4)	142 (74.3)	
Black	19 (11.4)	19 (9.9)	
Hispanic	15 (9.0)	26 (13.6)	
Other	7 (4.2)	4 (2.1)	
Setting pre-admission (n, %)			0.52 ^B /0.33 [*]
Home	110 (65.9)	116 (60.7)	
Other hospital	20 (12.0)	20 (10.5)	
Skilled nursing facility	35 (21.0)	53 (27.7)	
Group home	2 (1.2)	2 (1.0)	
Days from admission to first positive <i>C. difficile</i> test [median (IQR), min-max]	8 (4-14), 2-141	7 (4-12), 2-95	0.32 ^C
Residing in ICU at time of <i>C. difficile</i> positive test (n, %)	38 (22.8)	47 (24.6)	0.68
Receipt of any linked antibiotic (n, %)	109 (65.3)	127 (66.5)	0.81 ^B
Receipt of ≥ 2 linked antibiotics (n, %)	40 (24.0)	42 (22.0%)	0.66 ^B

Méta-analyse de l'effet de la prise de *S. boulardii* sur la survenue d'une ICD chez l'adulte et chez l'enfant



Saccharomyces boulardii CNCM I-745 : pour conclure

- ▶ **Absence d'évidence clinique sur la prévention des ICD**, notamment chez l'adulte : *Sb* absent de la mise à jour des recommandations officielles de la SPILF sur la prise en charge des ICD (2014)
- ▶ **Intérêt** dans la diarrhée aiguë de l'enfant
 - Réduction de la durée de la diarrhée (≈ 24 h)
 - Dans tous les cas de diarrhées infectieuses (méta-analyse)
 - **Recommandé** par la société pédiatrique européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition (2014)
- ▶ Effet sur la diarrhée du voyageur ?

Points clés de la monographie de *Sb*

▶ Indication

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation.

▶ Mises en garde / précautions d'emploi

- **Peu nombreuses**
- Très rares cas de fongémie et de sepsis (patients porteurs d'un cathéter veineux central (CI), de réanimation ou immunodéprimés. Attention à la manipulation du produit en présence de ces patients.
- Contient du lactose et du saccharose. CI chez les patients présentant une intolérance au galactose/fructose, syndrome de malabsorption de ces sucres, déficit en enzymes...
- En l'absence de données, non recommandé pendant la grossesse

Déremboursé depuis 2006 pour service médical rendu insuffisant dans son indication officielle