

Le rôle des probiotiques dans la prévention et le traitement de la gastro-entérite aiguë chez l'enfant¹

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 5, 2002, S. 29–33)

Résumé

Les probiotiques sont des microorganismes vivants (bactéries, champignons) qui sont ajoutés à l'alimentation et qui ont un effet bénéfique sur la santé. Jusqu'ici, ils ont été utilisés en premier lieu dans la prévention et le traitement des diarrhées. Il a pu être montré au cours des dernières années que les probiotiques pourraient aussi jouer un rôle dans le traitement des diarrhées chroniques inflammatoires, ainsi que dans la prévention d'infections respiratoires et de maladies allergiques. La plupart des études randomisées et contrôlées ainsi qu'une méta-analyse récemment publiée démontrent un effet positif modeste, mais néanmoins significatif surtout du lactobacille GG dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. Pour plusieurs raisons, dont le nombre limité de bonnes études publiées et l'hétérogénéité et des germes probiotiques utilisés et du «design» des études, il est encore prématuré d'établir des recommandations thérapeutiques à l'usage du praticien.

Introduction

Depuis plus de cent ans, on nourrit l'hypothèse qu'en ajoutant des lactobacilles dans les aliments (surtout dans les produits laitiers), on peut avoir un effet positif sur la santé et agir contre le vieillissement. Cette pratique avait initialement été instaurée pour améliorer la conservation des aliments en favorisant leur fermentation¹⁾.

Vers la fin du 20e siècle, cette idée fut reprise dans le cadre de travaux fondamentaux, à propos du rôle de la flore intestinale et des lactobacilles pour la santé et on développa le concept fascinant des microorganismes à effet probiotique. Les germes probiotiques sont déjà utilisés depuis un certain temps pour l'élevage des animaux et beaucoup de nos connaissances actuelles sur les probiotiques sont issues de la recherche vétérinaire. Aujourd'hui, on trouve sur le marché de plus en plus d'aliments contenant des probiotiques, surtout des produits laitiers. Des probiotiques sont également fabriqués et distribués sous forme de médicaments.

Définition

On appelle probiotiques, des organismes vivants (bactéries et champignons) qu'on ajoute généralement aux aliments et qui ont un effet bénéfique sur la santé²⁾. Cette définition ne résiste pas à l'analyse critique, car ces soi-disant effets bénéfiques formulés de cette façon ne peuvent pas être saisis scientifiquement. Il est ainsi impossible de faire une étude globale du concept probiotique et nous sommes obligés d'étudier et de quantifier cet effet postulé en analysant séparément les différents germes et leur influence sur des mécanismes cliniques précis.

Les probiotiques doivent répondre à certaines exigences avant d'être à même de produire un effet bénéfique:

- Résistance à l'acidité gastrique, à la bile et aux ferments pancréatiques

- Capacité de coloniser transitoirement la muqueuse intestinale
- Absence de pathogénicité

Les microorganismes probiotiques les plus utilisés jusqu'ici sont les suivants: différentes souches de lactobacilles, les bactéries bifidus, le streptococcus thermophilus ainsi qu'une levure, le saccharomyces boulardii (tableau 1).

Tableau 1: Exemples de microorganismes probiotiques étudiés

Lactobacillus	– acidophilus – rhamnosus/GG – reuteri – bulgaricus – lactis
Bifidobacterium	– bifidum – breve – infantis – longum
Streptococcus	– thermophilus
Saccharomyces	– boulardii

Les effets cliniques et les mécanismes d'action des probiotiques

Chez l'homme, les probiotiques ont principalement été utilisés jusqu'ici pour le traitement et la prévention des diarrhées.

Au cours des dernières années, on a pu montrer que les probiotiques pouvaient également jouer un rôle dans le traitement des diarrhées chroniques inflammatoires³⁻⁷⁾ ainsi que dans la prévention des infections respiratoires⁸⁾ et des maladies allergiques⁹⁻¹¹⁾. Nous ne disposons cependant à ce propos que de peu d'études.

¹ Cet article est une traduction de l'article paru en version allemande dans la revue «Monatsschr Kinderheilkd 2002; 150: 824–828. Reproduction avec l'autorisation de l'éditeur Springer Verlag GmbH und Co AG.

Les effets bénéfiques des probiotiques sur le taux de cholestérol (donc sur un des principaux facteurs de risque pour la maladie coronarienne), sur l'absorption du calcium (prophylaxie de l'ostéoporose) ainsi qu'un éventuel effet anti-carcinogène n'ont pas été démontrés jusqu'ici par des travaux cliniques contrôlés; ils demeurent donc jusqu'à nouvel avis dans le domaine de l'hypothétique. Il en est de même de l'effet «immunostimulateur» souvent invoqué, qui reste mal défini et dont on n'a jusqu'ici pas pu démontrer la relevance clinique.

Le mécanisme d'action précis des microorganismes probiotiques dans l'intestin humain n'a aussi été qu'insuffisamment étudié jusqu'ici. Dans l'expérimentation animale et dans des études «in vitro» on a cependant pu montrer le rôle que peuvent jouer les mécanismes pathogéniques efficaces suivants:

- Stabilisation de la flore intestinale par compétition avec des bactéries pathogènes au niveau de la fixation aux récepteurs et au niveau des substances nutritives.
- Production d'acides gras à courtes chaînes (p. ex. butyrat).
- Acidification du suc intestinal.
- Augmentation de la solubilité des minéraux.
- Diminution de la résorption des acides biliaires.
- Stabilisation de la fonction barrière de la muqueuse intestinale.
- Production de substances anti-bactériennes.
- Modification de toxines ou de récepteurs toxiques.

- Stimulation de la réponse immunitaire aux germes pathogènes (production augmentée de sIgA, IgG, IgM; augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires, Interleukin-10, TgF- β ; diminution de la production des cytokines-pro-inflammatoires TNF- α , Interferon- δ ainsi que d'autres médiateurs inflammatoires tel que par exemple les matrixmetalloprotéinases).

Etudes randomisées et contrôlées par placebo et méta-analyses des probiotiques dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant

Un travail de compilation récent¹²⁾ a pu identifier dix publications d'études thérapeutiques randomisées en double aveugle contrôlées par placebo¹³⁻²²⁾ ainsi que trois études de prévention concernant des enfants souffrant de gastro-entérite aiguë²³⁻²⁵⁾. Les germes suivants ont été utilisés dans les études thérapeutiques:

- *Lactobacillus GG*: 4 études
- *Lactobacillus reuteri*: 2 études
- *Lactobacillus acidophilus*: 2 études
- *Saccharomyces boulardii*: 1 étude
- *Streptococcus thermophilus* en combinaison avec *lactobacillus acidophilus* et *lactobacillus bulgaricus*: 1 étude.

Les études de prévention ont testé les bactéries suivantes:

- *Lactobacillus GG*: 2 études
- *Bifidobacterium bifidum* en combinaison avec *streptococcus thermophilus*: 1 étude.

Ce travail a pu montrer que l'utilisation du probiotique comparé au placebo pouvait di-

minuer le risque d'un épisode de diarrhée de plus de trois jours de façon significative. Les probiotiques étaient à même de diminuer de façon significative la durée moyenne de l'épisode diarrhéique de plus de 20 heures; cet effet étant particulièrement marqué dans les gastroentérites à rotavirus. C'est le *lactobacillus GG* qui s'est montré le plus efficace.

Une méta-analyse publiée en avril 2002²⁶⁾ a rassemblé des études thérapeutiques randomisées et contrôlées concernant les lactobacilles dans la diarrhée aiguë de l'enfant. Neuf études ont pu être identifiées^{14) 19) 22) 27) 28)}. L'analyse a montré une diminution moyenne de la durée des diarrhées de 0,7 jour (0,3-1,2) ainsi qu'une diminution de la fréquence des selles au 2^e jour de traitement de 1,6 selles (0,7-2,6) chez les enfants traités par *lactobacillus* en comparaison avec le groupe placebo (tableau 2). On a par ailleurs fait l'observation remarquable que l'effet thérapeutique semble être dose-dépendant.

Aspects concernant la sécurité du traitement

Si, comme il est postulé, l'ingestion en masse de bactéries vivantes est à même de modifier la flore intestinale, nous disposons d'un moyen thérapeutique et préventif fascinant dans l'approche des diarrhées aiguës du nourrisson et du petit enfant. Comme ce moyen est relativement nouveau, il est impératif de pouvoir en garantir la sécurité.

Il a été montré que dans certaines situations cliniques, des bactéries intestinales

Tableau 2: Effet sur la diarrhée aiguë chez l'enfant du traitement par lactobacillus comparé au placebo (adaptation selon²⁶⁾: méta-analyse des études randomisées, contrôlées, en double aveugle contre placebo)

		95% CI
Diminution de la durée des diarrhées	0,7 jours	0,3-1,2
Réduction du nombre des selles au 2 ^e jour	1,6 selles	0,7-2,4

normales pouvaient traverser la barrière intestinale (translocation bactérielle) et entraîner une septicémie²⁹⁾. Il pourrait en être de même avec des bactéries probiotiques qui, par adhésion, colonisent la muqueuse intestinale^{30) 31)}. Jusqu'ici, la littérature ne révèle que quelques cas isolés d'effets secondaires sévères induits par des probiotiques (sepsis, abcès hépatique), et ces complications n'ont généralement été observées que chez des patients immuno-supprimés³²⁾.

Le danger d'une translocation bactérielle peut être encore augmenté si la paroi intestinale est altérée par un processus inflammatoire comme par exemple dans une infection intestinale. Il est par conséquent très important de sélectionner avec la plus grande attention le germe probiotique qui sera engagé. De nombreux lactobacilles et bifidobactéries testés cliniquement jusqu'ici paraissent plutôt sûrs en ce qui concerne ce mécanisme pour la simple et bonne raison qu'ils ont été utilisés depuis des années pour la fermentation de produits alimentaires, sans qu'on ait pu observer de translocation. Pour l'utilisation thérapeutique de germes probiotiques nouveaux et non encore utilisés jusqu'ici, il convient cependant d'exiger des études de sécurité avant d'autoriser leur emploi dans la pratique.

Un autre aspect de la sécurité, et non le moindre, concerne un éventuel transfert de facteurs de résistance aux antibiotiques d'une bactérie probiotique sur une bactérie pathogène. On doit donc s'assurer que le probiotique destiné à l'usage clinique ne possède aucun de ces facteurs de résistance.

Les craintes concernant la sécurité susmentionnée deviendraient caduques si, à la place d'organismes vivants, on utilisait des germes tués. Ceci semble possible étant donné que dans l'expérimentation animale on a pu montrer que la DNA bactérienne de même que des protéines bactériennes pouvaient aussi avoir un effet probiotique.

Evaluation et discussion

Bien que la plupart des études mentionnées aient démontré un effet positif dans la diarrhée aiguë, il n'est encore guère possible de formuler des recommandations thérapeutiques pour la pratique. Le nombre d'études qui analysent l'effet thérapeutique des probiotiques dans la diarrhée aiguë est encore trop limité et les différentes études montrent trop d'hétérogénéité en ce qui concerne le protocole, la finalité, la cohorte (critères d'inclusion et d'exclusion), l'alimentation des enfants du-

rant l'étude (p.ex.: lait maternel, lait de formule); les mesures diététiques, le type de probiotiques utilisé, le dosage et la durée de traitement.

Il en est de même des études de prévention contrôlées qui sont encore plus rares, aussi, dans ce secteur également, il n'est guère possible d'établir déjà des recommandations bien fondées.

A cause de ce manque flagrant d'études cliniques contrôlées, de nombreuses questions importantes demeurent sans réponse; en voici quelques-unes:

- Quels probiotiques devrait-on utiliser? Les probiotiques ne peuvent pas être simplement comparés entre eux. L'expérimentation animale montre des effets différents selon le genre avec parfois même une grande spécificité selon l'espèce.
- Les préparations mixtes sont-elles à même d'augmenter l'effet thérapeutique ou au contraire, peut-on craindre un effet antagoniste?
- Doit-on vraiment utiliser des germes vivants comme généralement postulé? Comme mentionné plus haut, il existe des travaux qui ont montré que chez l'animal l'ADN bactérienne ainsi que des protéines bactériennes pouvaient développer des effets probiotiques.
- Quel est le dosage optimal des germes probiotiques?
- Avec quel intervalle faut-il les appliquer, pour la prophylaxie, et pour le traitement?
- Pendant combien de temps doit-on traiter?

- Doit-on combiner le traitement probiotique avec certains aliments précis? Y a-t-il synergie avec l'engagement des prébiotiques (mot-clé: symbiotique)?
- Le germe pathogène joue-t-il un rôle dans l'effet thérapeutique? doit-on traiter différents germes avec des probiotiques différents?
- Les probiotiques pour le traitement sont-ils différents des probiotiques pour la prévention?

Toutes ces questions ouvertes doivent encore être soumises à des études scientifiques rigoureuses avant qu'il ne soit possible de faire des recommandations et de donner libre cours à une large application des probiotiques dans l'approche prophylactique et thérapeutique de la diarrhée aiguë de l'enfant.

Avant d'engager des microorganismes probiotiques de façon ciblée, il conviendrait de mieux comprendre la composition et la fonction de la flore intestinale en général. Nos connaissances sur les effets métaboliques individuels et sur l'influence sur l'appareil immunologique des quelque 400 à 600 types de bactéries différentes de l'intestin humain sont encore très modestes. De nouvelles méthodes de biologie moléculaire offrent de nouvelles possibilités³³⁾ et promettent dans un proche avenir des résultats très intéressants³⁴⁾. Ainsi, dans un contexte scientifique solide, il sera bientôt possible de développer et d'offrir à l'engagement clinique un concept fascinant d'additifs alimentaires bien tolérés destinés à la prévention et au traitement des diarrhées aiguës, des maladies inflammatoires de l'intestin et des allergies.

Réalité pour le praticien

De toute évidence, nous savons aujourd'hui que l'usage des micro-organismes probiotiques est à même d'empêcher et de traiter dans une certaine mesure les épisodes de diarrhées aiguës de l'enfant. Cet effet est certes aujourd'hui encore modeste. Cette conclusion est documentée par une revue systématique et une méta-analyse, toutes deux publiées récemment (12-26). Les données scientifiques à ce propos sont cependant tellement hétérogènes en ce qui concerne les germes probiotiques étudiés et les protocoles d'études et par ailleurs les effets démontrés sont si discrets, qu'il n'est aujourd'hui pas encore possible de formuler pour le praticien des recommandations concrètes quant à l'engagement de probiotiques dans la prophylaxie et le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. De toute évidence, nous avons pour cela encore besoin de nouvelles études contrôlées et randomisées.

Références

Voir le texte allemand.

C. Braegger, Zurich

Traduction: H. Gaze, Neuchâtel

Adresse de l'auteur:

Prof. Dr. med. Christian P. Braegger
Leiter Gastroenterologie und Ernährung
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
christian.braegger@kispi.unizh.ch