

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC

Volume 27 • Numéro 6 • Juin 2020

Tiré à part pp : 605 à 612



Probiotiques en pratique
dans le syndrome
de l'intestin irritable :
des réponses scientifiques
à des questions pratiques

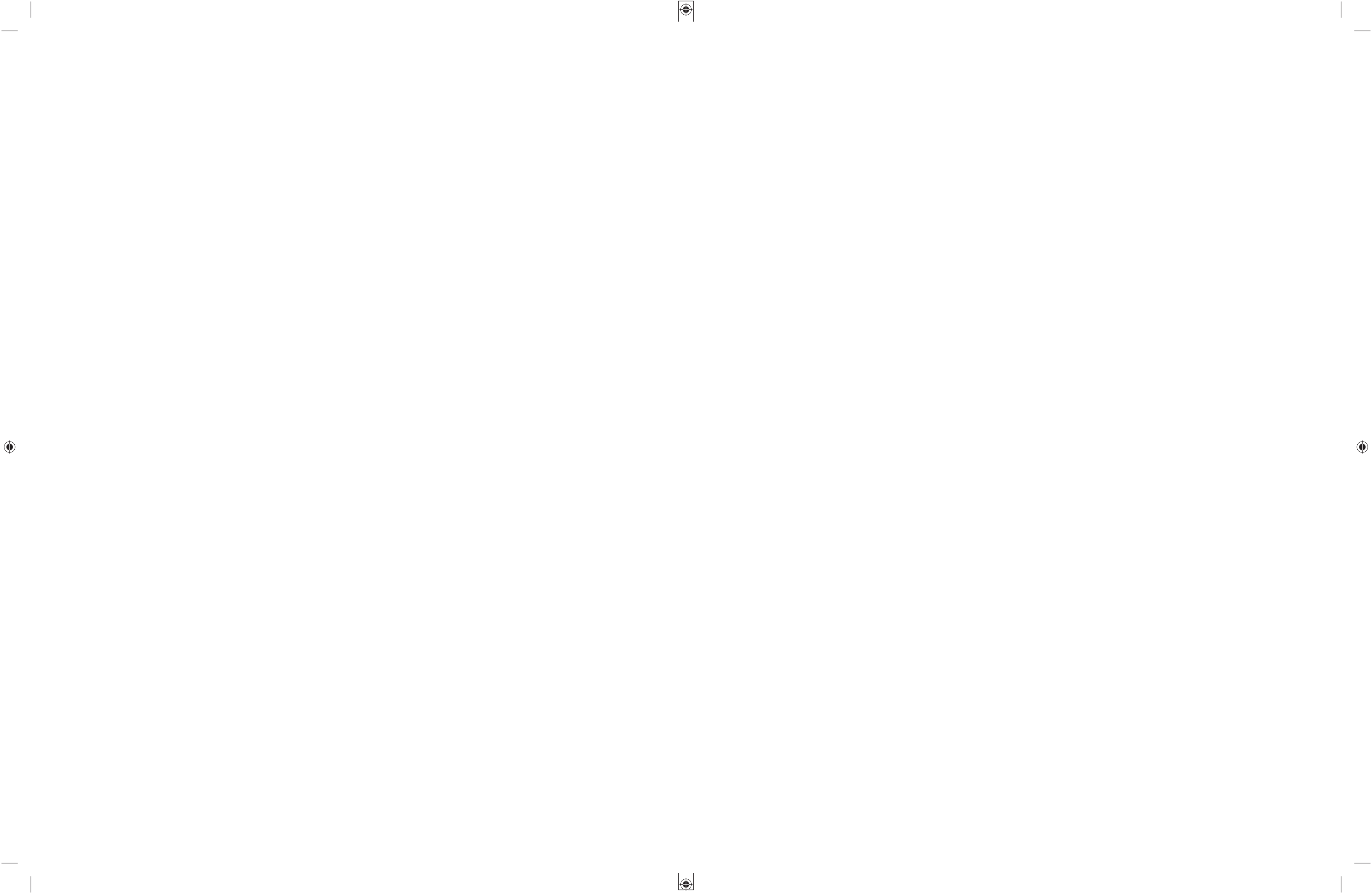
Véronique Vitton, Henri Damon

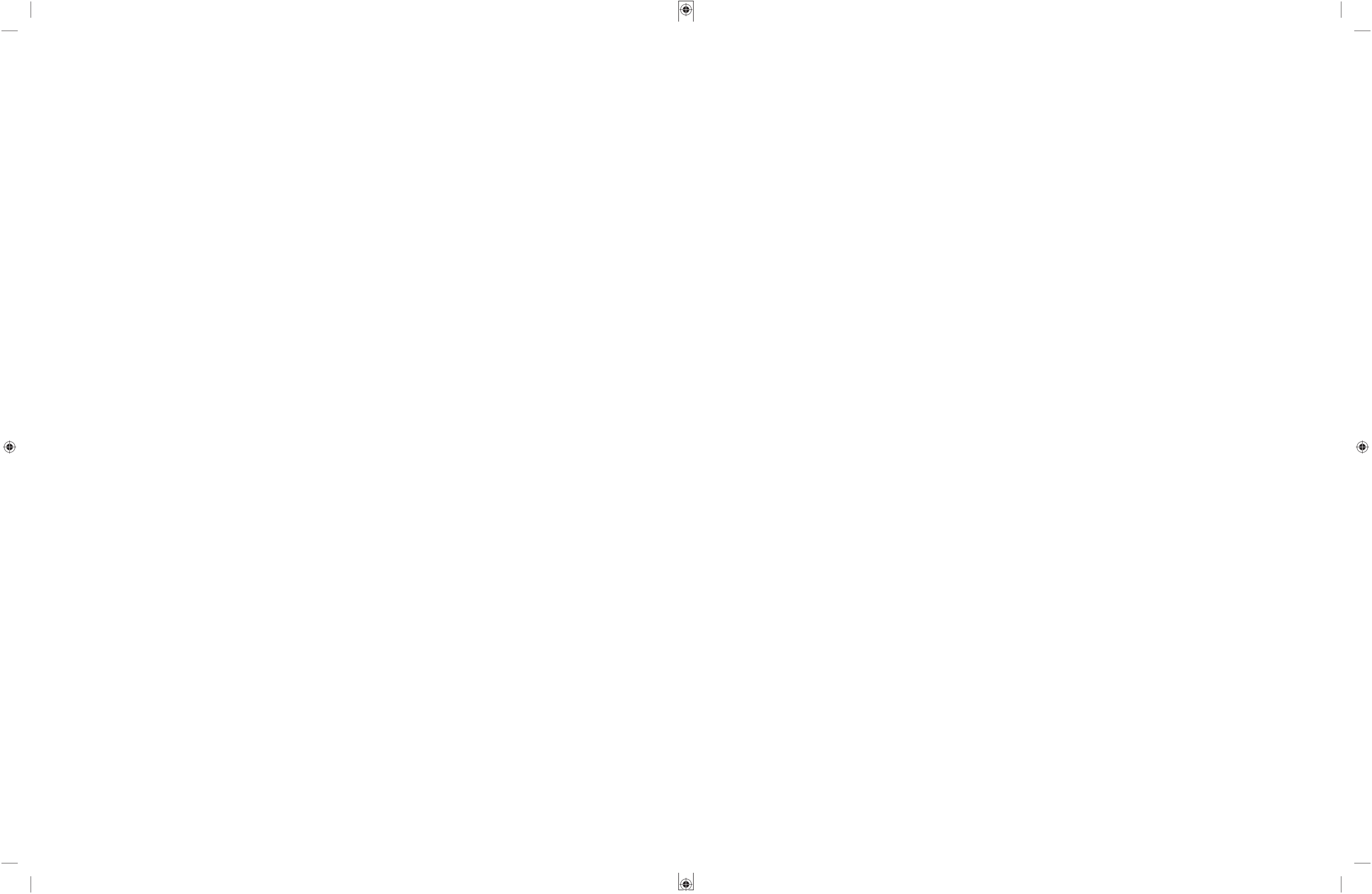
PBT-FR-000136 – Juillet 2020

www.jle.com

John Libbey
EUROTEXT

ISSN : 2115-3310





Probiotiques en pratique dans le syndrome de l'intestin irritable : des réponses scientifiques à des questions pratiques

Probiotics in practice in Irritable Bowel Syndrome: Scientific answers to practical questions

Véronique Vitton¹
Henri Damon²

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Service de gastroentérologie ; Aix-Marseille Université

² Hospices Civils de Lyon, Hôpital Édouard Herriot, Service d'explorations fonctionnelles digestives, 69437 Lyon

Correspondance : V. Vitton
veronique.vitton@ap-hm.fr

▼ Résumé

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une maladie multifactorielle incluant notamment l'implication d'une dysbiose chez un certain nombre de patients. Ce mécanisme expliquerait l'efficacité possible des probiotiques dans le traitement du SII. Les données actuelles de la littérature, incluant des essais randomisés, confirment l'intérêt d'utiliser des probiotiques pour restaurer le microbiote intestinal et soulager les symptômes avec néanmoins un niveau modéré de preuves. Face au très grand nombre de probiotiques disponibles sur les marchés français et européen, à l'hétérogénéité de leurs statuts (complément alimentaire, dispositif médical, médicament) et de la réglementation qui les régit, les autorités françaises et européennes de santé ont édicté des critères d'éligibilité au statut de probiotique. Ces critères permettent de s'assurer du choix d'un probiotique « sûr ». Par ailleurs, il existe à l'heure actuelle des critères d'éligibilité d'un probiotique dans le traitement du SII. Néanmoins, parmi ces probiotiques, les données disponibles ne sont pas toujours équivalentes. Ainsi, il n'est pas possible d'identifier un probiotique plus efficace qu'un autre dans le traitement du SII. Néanmoins, il semble raisonnable, lorsqu'un praticien décide de prescrire un probiotique, de débiter par un de ceux pour lesquels on dispose d'une étude clinique avec une efficacité démontrée. Plusieurs probiotiques pourront être successivement testés. En revanche, il est possible, si un patient est amélioré par un probiotique sans étude clinique, de ne pas le modifier et de l'encourager à le poursuivre. Dans tous les cas, les probiotiques sont des traitements le plus souvent bien tolérés avec peu d'effets secondaires. Il paraît donc raisonnable de les proposer aux patients souffrant de SII en évaluant l'efficacité individuelle. L'avenir devrait permettre d'identifier quels patients ou sous-groupes de patients atteints de SII sont les plus susceptibles de tirer des bénéfices des traitements par probiotiques et selon quelles modalités.

• **Mots clés** : syndrome de l'intestin irritable, probiotiques, dysbiose

▼ Abstract

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a multifactorial disease including the involvement of dysbiosis in a significant number of patients. This mechanism would explain the possible efficacy of probiotics in the treatment of IBS. Current data in the literature, including randomized trials, confirm the interest in using probiotics to restore the intestinal microbiota and relieve symptoms, with a moderate level of evidence. Given the very large number of probiotics currently available on the French and European markets, the heterogeneity of

Pour citer cet article : Vitton V, Damon H. Probiotiques en pratique dans le syndrome de l'intestin irritable : des réponses scientifiques à des questions pratiques. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2020 ; 27 : 605-612. doi : 10.1684/hpg.2020.1990

their status (food supplement, medical device, drug) and the regulations that govern them, the French and European health authorities have enacted eligibility criteria for probiotic status. These criteria ensure the choice of a "safe" probiotic. In addition, there are currently eligibility criteria for a probiotic in the treatment of IBS. Nevertheless, among these probiotics, the available data are not always equivalent. Thus, in practice, it is not possible to identify a probiotic that is more effective than another in the treatment of IBS. Nevertheless, it seems reasonable, when a practitioner decides to prescribe a probiotic, to start with one of those for which a clinical study with proven efficacy is available. Several probiotics may be tested successively. On the other hand, it is possible, if a patient is improved by a probiotic without a clinical study, not to modify it and to encourage the patient to continue it. In all cases, probiotics are generally well-tolerated treatments with few side effects in practice. It therefore seems reasonable to offer them to patients suffering from IBS by evaluating their individual efficacy. In the future, it should be possible to identify which patients or subgroups of patients with IBS are most likely to benefit from probiotic treatments and in which modalities.

• **Key words:** Irritable Bowel Syndrome, probiotiques, dysbiosis

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), actuellement défini par les critères de Rome IV [1], est un de motifs les plus fréquents de consultation en gastro-entérologie. Sa prévalence dans la population générale est de 10 à 15 % avec le plus souvent une atteinte significative de la qualité de vie dans les différents domaines [2]. La normalité des examens biologiques et d'imagerie est également souvent un facteur favorisant l'anxiété des patients souffrants de SII. La prise en charge thérapeutique du SII reste difficile à l'heure actuelle, notamment en raison d'une physiopathologie complexe. En effet, le SII peut être lié, dans des proportions variables d'un patient à l'autre, à des facteurs psychologiques, environnementaux, des troubles moteurs, une hypersensibilité viscérale, une inflammation intestinale de bas grade, des facteurs nutritionnels et une dysbiose [3]. Dans tous les cas, des objectifs thérapeutiques réalistes doivent être fixés avec le patient (diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes, réduction de la douleur, amélioration de la qualité de vie, etc.).

Rôle du microbiote dans le syndrome de l'intestin irritable

Anciennement dénommé « flore intestinale », le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, champignons, virus) qui colonisent l'intestin, principalement le côlon. On estime que le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes représentant plus de 1 000 espèces bactériennes, avec une biomasse estimée à 1-2 kg. Ces micro-organismes vont, à la naissance, coloniser le tube digestif initialement stérile. Par la suite, le contact avec l'environnement et l'alimentation vont progressivement complexifier le microbiote, qui, à partir de l'âge de trois ans, a un profil similaire à celui de l'âge adulte. Il remplit de nombreuses fonctions, jouant notamment un rôle dans le métabolisme nutritionnel de l'hôte, le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale, la modulation du système immunitaire ou encore la protection contre les pathogènes [4]. On décrit une flore dominante (en majorité anaérobies strictes) : *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *actinobactéries*

(dont le genre bifidobactérie), une flore sous-dominante (espèces aéro-anaérobies facultatives) : *Enterobacters* et *Lactobacillus*, et une flore de passage. Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont montré l'implication d'une dysbiose dans le SII et on estime que cela concernerait deux tiers des patients souffrant de cette maladie [5]. Dans le SII, cette dysbiose se caractérise par une baisse de la diversité des populations microbiennes intestinales, avec une réduction des populations de bifidobactéries, et à l'inverse un excès de Clostridies et de Firmicutes, en particulier au contact de la muqueuse [5]. Dans la flore fécale de patients souffrant de SII on a observé une nette diminution des *Lactobacillus* et *Collinsella*, avec une variation au sein des sous-groupes de SII. En effet, les patients montrant une alternance diarrhée constipation présentaient une plus grande proportion de *Bacteroidetes* et *Allisonella* alors que les patients avec diarrhée prédominante présentaient un plus faible nombre de bifidobactéries. Ce déséquilibre de la composition du microbiote favoriserait le développement de bactéries pro-inflammatoires et induirait des profils de fermentation différents responsables de distension abdominale et ballonnements intestinaux [5]. D'autres mécanismes ont également été décrits dans la littérature tels que : une altération de la motricité gastro-intestinale, une augmentation de la perméabilité intestinale, une hypersensibilité viscérale, une activation du système immunitaire ou encore une perturbation de l'axe cerveau-intestin [1].

Place des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable

Les probiotiques ont été définis en 2002 par la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)/WHO (World Health Organization) comme « des micro-organismes vivants qui, administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Ce terme est réservé aux micro-organismes qui ont apporté la preuve de leurs bénéfices dans des essais contrôlés chez l'Homme [6]. Selon les revues de la littérature et les méta-analyses actuellement disponibles, les probiotiques présentent un intérêt dans le SII pour

restaure le microbiote intestinal et soulage les symptômes [7, 8]. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les plus couramment utilisés, ainsi que *Saccharomyces boulardii* et certaines souches d'*Escherichia coli* et de *Bacillus*. L'usage de certaines souches a été corrélé à une réduction des ballonnements et des flatulences, une amélioration des douleurs intestinales, un soulagement général et une amélioration de la qualité de vie. Les probiotiques sont par ailleurs considérés comme bien tolérés. C'est pourquoi ils sont recommandés par plusieurs sociétés savantes pour améliorer les symptômes (douleurs abdominales, flatulences, etc.) et la qualité de vie des patients souffrant de SII [7, 9]. Si leur mode d'action n'est, à ce jour, pas totalement élucidé, une interaction avec les pathogènes (production de substances antimicrobiennes), une action sur le renforcement de la barrière intestinale (production de mucus, réduction de la perméabilité notamment), ou encore une stimulation des défenses immunitaires de l'hôte associée à un effet immuno-modulateur (régulateur de l'inflammation) de certaines souches probiotiques, justifient leur intérêt dans le SII sur le plan physiopathologique [10, 11]. Les probiotiques pourraient également avoir un intérêt dans le SII post-infectieux [12]. Dans tous les cas, l'efficacité d'un probiotique dans une indication donnée dépend de la souche (une souche peut être efficace dans une indication et pas dans une autre), de la dose et de la galénique utilisée.

/// Les probiotiques peuvent restaurer le microbiote et soulager les symptômes ///

Critères de choix d'un probiotique

Face au très grand nombre de probiotiques actuellement disponibles sur les marchés français et européen, à l'hétérogénéité de leurs statuts (complément alimentaire, dispositif médical, médicament) et de la réglementation qui les régit, les autorités de santé françaises et européennes (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : AFSSA, *European Food Safety Authority* : EFSA), ainsi que la *World Gastroenterology Organisation* ont édicté des critères d'éligibilité au statut de probiotique (2017).

Ainsi, les critères de choix d'un probiotique actuellement exigés par les autorités de santé et les sociétés savantes sont (*tableau 1*) :

1. L'identification de la souche et de ses caractéristiques

Le ou les probiotique(s) doivent être parfaitement identifiés et décrits selon la nomenclature internationale : genre, espèce, jusqu'à la souche, et ceci pour tous les micro-organismes inclus dans le produit. Les fabricants sont également tenus de déposer le nom des souches commercialisées dans un registre international (AFSSA, WGO).

TABLEAU 1 • Critères de choix d'un probiotique.

1. Identification de la souche et de ses caractéristiques
2. Présomption d'innocuité reconnue et absence de transmission de résistance aux antibiotiques
3. Survie dans le tube digestif
4. Effet préventif ou thérapeutique prouvé à la dose préconisée
5. Garantie d'une dose effective à la date limite d'utilisation optimale (DLUO)
6. Capacité d'adhésion à l'épithélium intestinal

2. Disposer d'une présomption d'innocuité reconnue et ne pas transmettre de résistance aux antibiotiques

Les lactobacilles qui colonisent très tôt le tractus digestif chez l'enfant sont utilisés de longue date dans les produits lactés fermentés. Ils sont considérés comme sûrs, de même que les bifidobactéries. Cependant, la plupart sont destinés à des populations saines et leur usage en conditions pathologiques ou chez des sujets immunodéprimés doit être limité aux souches ayant apporté la preuve de leur efficacité et de leur sécurité dans ces situations. Les souches utilisées ne doivent contenir aucun facteur de pathogénicité connue ni aucun élément génétique mobile porteur de résistances aux antibiotiques (AFSSA ; EFSA ; FDA). De plus, le fabricant est tenu de mettre à disposition un numéro d'appel pour permettre de déclarer d'éventuels effets indésirables observés après la mise sur le marché (AFSSA, WGO).

3. Pouvoir survivre dans le tube digestif

Le probiotique doit pouvoir survivre au transit intestinal, et notamment à l'acidité gastrique et aux sels biliaires (WGO).

4. Avoir un effet préventif ou thérapeutique prouvé à la dose préconisée

La détermination des souches probiotiques et des doses efficaces (les doses nécessaires pouvant varier fortement d'une souche à une autre) doit reposer sur au moins un essai contrôlé randomisé ayant démontré des bénéfices chez l'homme (AFSSA).

5. Garantir une dose effective à la date limite d'utilisation optimale

S'agissant d'un produit vivant, le nombre de bactéries viables (UFC ou colonie formant des unités) à la date limite d'utilisation optimale (DLUO) doit être indiqué sur la boîte, de même que les conditions de stockage et les

bénéfiques attendus dans la mesure de ce qui est autorisé par la loi (AFSSA, WGO).

6. Être capable d'adhérer à l'épithélium intestinal

En effet, les capacités d'adhésion à la muqueuse intestinale constituent une propriété essentielle pour modifier le microbiote et améliorer la barrière intestinale.

■ ■ Des critères de choix d'un probiotique ont été définis par les autorités de santé ■ ■

Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable

Si l'on se base sur les données des principales méta-analyses actuellement disponibles dans la littérature, les critères retenus sont les suivants (tableau 2) :

- Les études doivent porter sur le produit commercialisé : même souche ou association de souches, même dosage et galénique similaire.
- L'efficacité de la souche ou de l'association considérée doit avoir été évaluée par des essais contrôlés randomisés *versus* placebo ou traitement de référence [7].
- La méthodologie des essais doit être prise en considération pour apprécier le niveau de preuve : nombre de patients, durée minimum de sept jours pour le traitement et pour le suivi, identification et dosage des souches [7, 13].
- Les patients inclus dans les études doivent disposer d'un diagnostic de SII établi par un médecin sur la base de symptômes et après avoir exclu toute pathologie organique [13, 14].
- La réponse au traitement sur les symptômes du SII (symptômes globaux, douleurs abdominales, ballonnement, etc.) doit être évaluée de façon dichotomique à un temps donné, ou sous la forme de données continues sur la durée [13, 14].

TABLEAU 2 • Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable.

1. Étude(s) portant sur le produit commercialisé : même souche ou association de souches, même dosage, galénique similaire
2. Efficacité de la souche et de l'association de souches évaluée par des essais contrôlés randomisés (*versus* placebo ou traitement de référence)
3. Prise en considération de la méthodologie des essais (nombre de patients, durée du traitement minimale de sept jours, identification et dosage des souches)
4. Évaluation de la réponse au traitement évaluée de façon dichotomique à un temps donné ou sous la forme de données continues sur la durée

Souches disponibles sur le marché français et disposant de preuves d'efficacité dans le syndrome de l'intestin irritable

Il existe un grand nombre de probiotiques commercialisés en France, en officines ou en magasins bio. Ils le sont le plus souvent sous la forme de compléments alimentaires et ne peuvent, de ce fait, revendiquer d'indications médicales (allégations de santé) dans le domaine de la pathologie (WGO, 2017). Certains existent sous le statut de dispositif médical ou de médicaments. Le marché est essentiellement porté par l'automédication et les conseils en officine. En effet, 15 % des probiotiques seulement sont utilisés sur prescription médicale (Source : GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques) 2018). Il n'est pas possible ici, et ce n'est pas l'objectif, d'établir la liste des probiotiques actuellement disponibles ni d'indiquer quels sont ceux qui auraient de meilleurs résultats dans le traitement du SII. La littérature médicale ne permet pas d'obtenir cette réponse car les probiotiques n'ont pas été comparés entre eux en termes d'efficacité. En revanche, avant de prescrire un probiotique chez un patient souffrant de SII, il est utile de bien connaître le produit prescrit, de savoir s'il a fait l'objet d'études randomisées (même souche, notamment en cas de probiotique multi-souches avec un essai concernant l'association commercialisée et non des études différentes concernant chaque souche séparément), s'il est bien commercialisé au dosage et à la galénique publiés, et si l'étude était positive (*cf. supra*). Ainsi, par exemple, et sans être exhaustif, certains probiotiques ont fait l'objet d'études randomisées et sont commercialisés aux posologies et galéniques publiées (*Lactobacillus Plantarum 299v*- complément alimentaire, *Bifidobacterium Bifidum MIMBb75*- dispositif médical) [10, 15]. D'autres font bien l'objet d'études randomisées mais sont commercialisés à des posologies différentes (*Bifidobacterium Infantis 35624*- complément alimentaire, *Saccharomyces boulardii*-médicament) ou à une galénique différente (Association *Lactobacillus Plantarum CECT7484*, *Lactobacillus Plantarum CECT7485*, *Pediococcus acidilactici CECT7483*, vitamine D – complément alimentaire) [16-18]. Enfin, certains probiotiques actuellement largement utilisés par les patients n'ont pas fait l'objet d'études randomisées voire d'études cliniques. Dans tous les cas, l'absence d'étude n'est pas forcément associée à l'absence d'effet clinique puisque certains d'entre eux, très utilisés par les patients, remportent un large succès et semblent associés, en pratique clinique, à une efficacité sur les symptômes. Enfin, il est à noter que pour les probiotiques qui ont fait l'objet d'études cliniques, le critère principal de jugement est variable : de l'amélioration d'un ou plusieurs symptômes (inconfort, douleur, ballonnement) à l'amélioration de la qualité de vie, rendant difficile une comparaison en termes d'efficacité. Par ailleurs, plusieurs questions pratiques existent à l'heure actuelle. Il n'est pas possible d'identifier un probiotique plus efficace qu'un

autre dans le traitement du SII. Néanmoins, il semble raisonnable, lorsqu'un praticien décide de prescrire un probiotique, d'en choisir un en toute connaissance de cause et de débiter par un de ceux pour lesquels on dispose d'une étude clinique avec une efficacité démontrée. Plusieurs probiotiques pourront être successivement testés. En revanche, il est possible, si un patient est amélioré par un probiotique sans étude clinique, de ne pas le modifier et de l'encourager à le poursuivre.

/// Plusieurs probiotiques sont actuellement efficaces dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable ///

Utilisation des probiotiques en pratique

Les associations de probiotiques ont-elles davantage d'intérêt que les souches isolées ?

Plusieurs préparations commercialisées proposent des associations de souches probiotiques. Cette approche est soutenue par différents arguments : une multiplication des chances de succès thérapeutique, un spectre d'efficacité plus large, la possibilité d'effets additionnels voire synergiques entre les différentes souches [19]. Parmi 16 études comparant mono- et multi-souches, Chapman *et al.* ont effectivement décrit un spectre d'action plus large des souches multiples pour différentes indications, y compris le SII pour 12 d'entre elles [20]. La WGO juge cette approche par association de souches légitime si les probiotiques associés partagent des modes d'action responsables de bénéfices démontrés dans l'indication pour laquelle ils sont utilisés. De plus, une méta-analyse récente incluant 14 essais contrôlés-randomisés (incluant au total 1 695 patients) a montré que l'association de lactobacilles et de bifidobactéries à la dose quotidienne de 10^9 ou 10^{10} CFU apportait un bénéfice significatif en termes d'amélioration des symptômes du SII par rapport à leur utilisation de façon isolée. Ainsi, les auteurs suggéraient que ces deux types de probiotiques pourraient avoir des effets complémentaires voire synergiques. En revanche, des doses plus élevées apparaissaient sans intérêt et pourraient même aggraver la dysbiose chez certains patients [21].

Ces arguments sont toutefois contredits par d'autres études et méta-analyses qui relèvent une absence d'effet ou une moindre efficacité de certaines associations par rapport à des souches isolées, et même la possibilité d'antagonismes entre les différentes souches [13]. De plus, parmi les probiotiques commercialisés en France et pour lesquels on dispose d'études randomisées, la plupart sont des mono-souches (*cf. supra*).

Il n'y a donc pas d'arguments scientifiques de la supériorité d'un probiotique multi-souche par rapport à un mono-souche dans le traitement du SII.

/// Il n'y a donc pas d'arguments scientifiques de la supériorité d'un probiotique multi-souche par rapport à un mono-souche dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable ///

Les probiotiques les plus dosés sont-ils les plus efficaces ?

La définition d'un probiotique spécifie qu'il doit être administré en quantité adéquate pour obtenir un bénéfice chez l'hôte (FAO/WHO, 2002). Certaines études semblent en effet indiquer que des doses de lactobacilles et de bifidobactéries supérieures aux doses pour lesquelles le probiotique a démontré un effet, apparaissent sans intérêt dans le SII et pourraient même aggraver la dysbiose chez certains patients [21]. Une revue des études ayant cherché un effet dose-réponse des probiotiques dans différentes maladies a bien observé cet effet dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques, mais pas dans d'autres maladies dont le SII [22]. Des doses plus élevées ne semblent donc pas forcément plus efficaces dans cette maladie. Mais là aussi de nouvelles études sont attendues pour confirmer cette différence entre faibles et fortes doses [13].

Il n'y a donc pas d'arguments scientifiques de l'intérêt d'un dosage supérieur des souches de probiotiques dans le traitement du SII.

/// Il n'y a pas d'arguments scientifiques de l'intérêt d'un dosage supérieur des souches de probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable ///

Quelle est la durée optimale de traitement ?

Dans la plupart des études sur le SII, les probiotiques ont été administrés durant 4 à 8 semaines [7, 10, 16]. Zhang *et al.* ont suggéré que des durées de traitement inférieures à 8 semaines pourraient être plus efficaces concernant l'amélioration des symptômes et la qualité de vie que de plus longues périodes de traitement [13]. Des durées de traitement de 8 à 12 semaines ont été utilisées sans problème de sécurité signalé [7, 13]. Néanmoins, la sécurité de l'usage des probiotiques sur de plus longues durées nécessite encore d'être confirmée, notamment en raison de la chronicité des symptômes du SII pouvant nécessiter des traitements répétés ou au long cours.

Un probiotique doit être prescrit au moins quatre semaines dans le traitement du SII. Il n'y a actuellement pas d'arguments scientifiques concernant la durée maximale de traitement ou le rythme d'administration (par cure par exemple).

/// Un probiotique doit être prescrit au moins 4 semaines dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable ///

/// Il n'y a actuellement pas d'arguments scientifiques concernant la durée maximale de traitement ou le rythme d'administration (par cure par exemple) ///

Quelles sont les modalités de prise ?

Elles restent encore mal définies. L'effet tampon du bol alimentaire sur la survie d'une association probiotiques multi-souche dans le tractus intestinal a été étudiée en utilisant un modèle *in vitro* du système digestif. La survie des bactéries dans la partie haute du tube digestif est apparue meilleure lorsque les probiotiques étaient pris en même temps que le bol alimentaire ou 30 minutes avant, que lorsqu'ils étaient pris après. L'effet tampon du bol alimentaire semblait davantage lié à la teneur en graisses qu'à la teneur en protéines [23]. Ces résultats sont donc en faveur d'une prise pendant ou juste avant le repas.

Même si l'on dispose de peu d'arguments dans la littérature, il apparaît préférable que les probiotiques soient administrés juste avant ou pendant le repas.

/// Il apparaît préférable que les probiotiques soient administrés juste avant ou pendant le repas ///

Existe-t-il des contre-indications et des précautions d'emploi ?

Les probiotiques sont utilisés de longue date et généralement considérés comme sûrs chez les sujets sains, y compris chez l'enfant [14, 24]. Néanmoins de rares cas de bactériémie, de sepsis, de fongémie, d'endocardite infectieuse, d'infections localisées (abcès hépatiques, pneumonie) et d'ischémie gastro-intestinale ont été décrits chez des patients fragilisés (nourrissons en état critique, patients en soins intensifs, en post-chirurgie, ou encore immunodéprimés). Par ailleurs, *Saccharomyces boulardii* a fait l'objet de l'ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés en février 2018, en plus de celle existant déjà pour les patients porteurs d'un cathéter veineux central, en raison du risque de fongémie (ASNM, 2018). Une évaluation de la balance bénéfice/risque est donc systématiquement recommandée avant toute prescription. La prescription de probiotiques doit donc être évitée dans ces populations. En l'absence de démonstration claire de leur innocuité, les autorités françaises (AFSSA 2003) déconseillaient initialement leur utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes, ou encore chez les nouveau-nés prématurés. Cependant, une

méta-analyse récente a montré des résultats rassurants chez la femme enceinte et le nourrisson, en montrant que les probiotiques n'augmentaient pas le risque de prématurité, ni d'effets indésirables chez la mère comme chez l'enfant [25]. Enfin, il est important de noter que ces données concernent les probiotiques « purs ». En effet, dans les cas d'auto-médication, les patients consomment souvent des produits contenant différentes substances considérées comme des compléments alimentaires diététiques et végétaux pour lesquels des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans la littérature (alcaloïdes de la pyrrolizidine, thé vert, bourrache, valériane, levure de riz rouge, vitamine A... [26]. Il faut donc recommander aux patients la plus grande prudence avec ce type de produits le plus souvent non contrôlés et régulièrement achetés directement sur internet.

Même si les probiotiques sont considérés comme sûrs, ils doivent être évités chez les patients immunodéprimés.

/// Même si les probiotiques sont considérés comme sûrs, ils doivent être évités chez les patients immunodéprimés ///

/// Les probiotiques sont généralement des traitements bien tolérés ///

Existe-t-il des risques d'interactions médicamenteuses ?

L'association de probiotiques aux antibiotiques a été fréquemment évaluée dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez des enfants de 0 à 18 ans. Aucun effet indésirable grave ni aucune interaction délétère des probiotiques n'a été montrée, alors que ces essais avaient inclus des enfants hospitalisés, en soins intensifs ou en néonatalogie [24]. Les probiotiques d'origine bactérienne sont en revanche plus ou moins sensibles aux antibiotiques et il est difficile d'évaluer si le taux de bactéries persistantes sera suffisant pour être efficace. Seule *Saccharomyces boulardii*, qui est une levure, fait exception à cette règle et peut être utilisée de manière certaine en co-prescription dans le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques. Néanmoins, il s'agit ici d'une indication autre que celle du SII.

De nombreux patients souffrant de SII sont traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Or, ces médicaments sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une dysbiose associée à des symptômes digestifs (ballonnements, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée). Une interaction entre probiotiques et SII paraît possible, mais n'a pas été directement évaluée. Néanmoins, deux publications apportent des résultats rassurants. La première a inclus 743 nouveau-nés prématurés ayant un très faible poids de naissance et exposés à un antiacide ou à un IPP. L'apport de probiotiques depuis la

naissance et jusqu'à 30 jours de vie a permis de contrebalancer le sur-risque de sepsis tardif et d'entérocolite nécrosante due aux anti-H2 et aux IPP [27]. La seconde, menée chez des adultes de 18 à 70 ans souffrant de reflux gastro-œsophagien a évalué l'impact de probiotiques sur le développement de symptômes digestifs sous IPP (pantoprazole 40 mg/j depuis 6 mois). Les patients ayant pris des probiotiques ont développé moins de symptômes digestifs que ceux du groupe placebo [28]. Dans les deux cas aucun effet indésirable n'a été décrit par les auteurs.

Faut-il associer les probiotiques à un régime alimentaire particulier ?

S'il apparaît évident qu'un régime alimentaire peut influencer la qualité et la diversité du microbiote, peu d'études à ce jour ont évalué l'intérêt de l'association d'un régime alimentaire spécifique à la prise de probiotiques. Le régime pauvre en FODMAPS (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*), fréquemment utilisé dans le SII, peut non seulement être significativement efficace sur les symptômes du SII mais peut également modifier le microbiote [5, 29]. Même si ces études, sont très intéressantes il est encore trop tôt pour en tirer des conclusions pratiques et adaptées à chaque individu.

Il est donc difficile à l'heure actuelle de proposer des recommandations précises en dehors de celles, habituelles, d'un régime alimentaire équilibré et adapté à chaque individu. L'association à une activité physique régulière peut également être recommandée et ce d'autant plus que des données suggèrent un effet bénéfique sur la diversité du microbiote et la production de butyrate [30]. Il est à noter également que les probiotiques, en raison de leur effet métabolique, peuvent avoir un effet sur la prise ou la perte de poids. Néanmoins, les données sont très nombreuses, parfois contradictoires, et très dépendantes des bactéries étudiées [31].

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander d'associer un régime alimentaire spécifique lors de la prise de probiotiques.

/// Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander d'associer un régime alimentaire spécifique lors de la prise de probiotiques ///

De nombreuses questions restent à explorer

Beaucoup d'autres questions concernant le recours aux probiotiques dans le SII restent à ce jour en suspens. Tous les patients SII sont-ils susceptibles de tirer bénéfice d'une administration de probiotiques ou faut-il privilégier certains sous-groupes ? À quel moment les proposer, en continu de façon préventive, ou par cure lors des



TAKE HOME MESSAGES

- Il existe actuellement des critères de choix d'un probiotique dans le syndrome de l'intestin irritable.
- Malgré un niveau de preuve modeste les probiotiques sont efficaces dans le syndrome de l'intestin irritable.
- Ils sont généralement bien tolérés.
- L'avenir devrait permettre d'identifier les sous-groupes de patients chez lesquels les probiotiques sont les plus efficaces.

poussées ? Peut-on les utiliser sans risque sur des durées prolongées ou de les associer aux traitements classiques du SII et à d'autres traitements ? De nouveaux essais sont attendus pour préciser ces différents points.

Conclusion

Malgré un nombre élevé d'études et de méta-analyses disponibles dans la littérature, le niveau de preuves concernant l'intérêt des probiotiques reste peu élevé. Ainsi, il est difficile d'établir des recommandations à leur sujet et ce d'autant plus qu'il existe un nombre très élevé de souches commercialisées. Néanmoins, des essais randomisés sont désormais disponibles et confirment un effet positif de certains probiotiques (par exemple *L. Plantarum 299v*, *B. Bifidum MIMBb75*) sur les symptômes du SII. Le choix d'un probiotique repose actuellement sur différents critères bien établis mais l'efficacité observée en clinique n'apparaît pas toujours liée. Dans tous les cas, les probiotiques sont des traitements le plus souvent bien tolérés avec peu d'effets secondaires. Il paraît donc raisonnable de les proposer aux patients souffrant de SII en évaluant l'efficacité individuelle. L'avenir devrait permettre d'identifier quels patients ou sous-groupes de patients atteints de SII sont les plus susceptibles de tirer des bénéfices des traitements par probiotiques et selon quelles modalités.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : VV : interventions ponctuelles pour les laboratoires Ipsen, Biocodex, Arkopharma. HD : invité en qualité d'intervenatn : Ipsen, Kyowa, Medtronic.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Lacy B. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 1393-407.
- 2 • Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, et al. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives : development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17(4) : 411-20.

- 3** • Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, *et al.* Inflammation in irritable bowel syndrome : Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016 ; 22(7) : 2242-55.
- 4** • Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyuru H, Sasikala M, Nageswar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21(29) : 8787-803.
- 5** • Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome : Where are we? *Neurogastroenterol Motil* 2018 ; 30(12) : e13513.
- 6** • Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 11 (8) : 506-14.
- 7** • Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis : the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48(10) : 1044-60.
- 8** • Dale HF, Rasmussen SH, Asiller OO, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome : An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients* 2019 ; 11(9).
- 9** • McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC. British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016 ; 29(5) : 576-92.
- 10** • Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial : Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 (10) : 1123-32.
- 11** • Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome : New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 (7) : 2219-41.
- 12** • Hong KB, Seo H, Lee JS, Park Y. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model. *BMC Complement Altern Med* 2019 ; 19(1) : 195.
- 13** • Zhang Y, Li L, Guo C, *et al.* Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria : a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016 ; 16(1) : 62.
- 14** • Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113(Suppl. 2) : 1-18.
- 15** • Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 (30) : 4012-8.
- 16** • 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.
- 17** • Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome : effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; 45 (8) : 679-83.
- 18** • Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C, *et al.* I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20(26) : 8709-16.
- 19** • Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics—A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004 ; 96(3) : 219-33.
- 20** • Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. In vitro evaluation of single- and multi-strain probiotics : Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens. *Anaerobe* 2012 ; 18(4) : 405-13.
- 21** • Liang D, Longgui N, Guoqiang X. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome : A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98(27) : e16068.
- 22** • Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes* 2017 ; 8(2) : 143-51.
- 23** • Tompkins TA, Mainville I, Arcand Y. The impact of meals on a probiotic during transit through a model of the human upper gastrointestinal tract. *Benef Microbes* 2011 ; 2(4) : 295-303.
- 24** • Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 4 : CD004827.
- 25** • Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, *et al.* Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics : a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018 ; 18(1) : 14.
- 26** • Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic Damage by Natural Remedies. *Semin Liver Dis* 2018 ; 38(1) : 21-40.
- 27** • Manzoni P, Garcia Sanchez R, Meyer M, *et al.* Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr* 2018 ; 193 : 62-7.
- 28** • Compare D, Rocco A, Sgamato C, *et al.* Lactobacillus paracasei F19 versus placebo for the prevention of proton pump inhibitor-induced bowel symptoms : a randomized clinical trial. *Dig Liver Dis* 2015 ; 47(4) : 273-9.
- 29** • Lacy BE, Moreau JC. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome : Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. *J Am Ass Nurse Pract* 2016 ; 28(7) : 393-404.
- 30** • Estaki M, Pither J, Baumeister P, *et al.* Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome* 2016 ; 4(1) : 42.
- 31** • Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, *et al.* Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2019 ; 9(3) : e017995.