

# Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales

Rev Med Suisse 2012; 8: 1674-8

**M. Girardin**  
**J.-L. Frossard**

Dr Marc Girardin  
 Pr Jean-Louis Frossard  
 Service de gastroentérologie  
 et hépatologie  
 Département des spécialités  
 de médecine  
 HUG, 1211 Genève 14  
 marc.girardin@hcuge.ch  
 jean-louis.frossard@hcuge.ch

## Indication of probiotics in the treatment of inflammatory bowel diseases

The intestinal mucosa is the site of a fundamental interaction between a large amount of foreign substances, the immune system and bacteria that colonizes the mucosa. Many gastrointestinal diseases are due to an altered interaction between all these actors, particularly inflammatory bowel diseases. As such probiotics (bacteria providing a benefit to the host) could provide an interesting solution as a therapeutic agent. The evidences supporting such use are limited but there are still some quality randomized controlled trials. The purpose of this review is to discuss the most recent evidences from the literature on the use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel diseases.

La muqueuse intestinale est le siège d'une interaction fondamentale entre une grande quantité de substances étrangères, le système immunitaire et les bactéries qui la colonisent. De nombreuses pathologies gastro-intestinales semblent être dues à une mauvaise interaction entre tous ces acteurs, particulièrement les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). A ce titre, les probiotiques (bactéries apportant un avantage à l'hôte) pourraient apporter une solution intéressante comme agent thérapeutique. Les preuves qui appuient une telle utilisation sont limitées, mais il existe néanmoins des essais contrôlés randomisés de qualité. Le but de cette revue est de discuter les évidences de la littérature les plus récentes concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement des MICI.

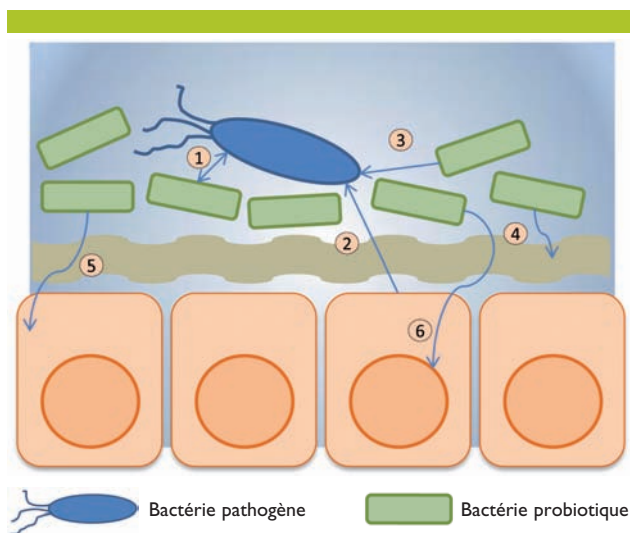
## INTRODUCTION

La muqueuse du tractus gastro-intestinal est continuellement exposée à un environnement riche en substances étrangères, telles que des particules de nourriture, des allergènes et des antigènes d'origine microbienne. Le microbiote intestinal, composé de tous les microbes et de leurs éléments génétiques, est maintenant considéré comme un partenaire indispensable

dans l'interaction synergique entre l'épithélium intestinal et le système immunitaire présent dans la muqueuse intestinale (figure 1). Le microbiote intestinal affecte également le développement et l'homéostasie de l'immunité muqueuse dès le début de la vie.<sup>1</sup> Une réponse aberrante du système immunitaire contre le microbiote intestinal ainsi qu'une perméabilité intestinale altérée sont incriminées dans la physiopathologie de plusieurs maladies gastro-intestinales. Par conséquent, essayer de restaurer un équilibre au niveau du microbiote est d'un grand intérêt pour la prévention et le traitement de ces maladies.

Les probiotiques sont des organismes microbiens qui peuvent être ingérés et qui confèrent un avantage pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en nombre suffisant. Les souches bactériennes *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et la levure *Saccharomyces boulardii* ont été particulièrement étudiées (tableau 1). On trouve les probiotiques sous forme d'additifs à des produits laitiers ou autres produits alimentaires, dans des capsules ou en poudre, contenant une seule ou une combinaison de plusieurs souches (tableau 2). La quantité d'organismes présents dans les formulations varie considérablement entre les produits, mais il est admis qu'ils doivent contenir plus de 100 millions à 10 milliards d'organismes par dose pour être efficace.<sup>2</sup> Les effets bénéfiques des probiotiques sur la fonction gastro-intestinale sont généralement attribués à la normalisation de la perméabilité intestinale, la restauration de la flore intestinale, l'amélioration de la fonction intestinale de barrière immunologique et la régulation négative de la réponse immunitaire intestinale proinflammatoire.<sup>3</sup>

La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) implique justement un défaut de perméabilité intestinale et une mauvaise tolé-



**Figure 1. Illustration schématique des différents mécanismes d'interaction entre les probiotiques et l'épithélium intestinal**  
(Adaptée et modifiée de réf.\*).

- ① Exclusion compétitive de l'adhérence des bactéries pathogènes.
- ② Stimulation d'une réponse immunitaire protectrice humorale.
- ③ Activité antimicrobienne en modifiant, par exemple, le pH ou par production de bactériocines.
- ④ Augmentation de la barrière muqueuse par la prévention de la dégradation du mucus.
- ⑤ Synthèse de polyamines qui exercent une action trophique en stimulant la prolifération des cellules épithéliales et leur différenciation.
- ⑥ Inhibition de la réponse inflammatoire de l'hôte via la modulation des voies de signalisation (par exemple: NF kappa B ou MAP kinases)

rance du système immunitaire contre le microbiote intestinal. Les preuves qui suggèrent l'utilisation de probiotiques comme thérapie des différentes maladies gastro-intestinales, et plus particulièrement des MICI, sont quelque peu limitées, mais il existe néanmoins des essais contrôlés randomisés (ECR) de qualité impliquant de nombreuses souches probiotiques.<sup>4</sup> Le but de cette revue est de discuter les évidences de la littérature les plus récentes concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement des MICI.

## PROBIOTIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

Les effets des probiotiques ont été étudiés dans différents modèles animaux de colite, et ont montré une diminution de l'inflammation et de l'expression de médiateurs inflammatoires.<sup>5</sup> Par exemple, un travail de 2007 a étudié les effets du VSL#3, un mélange de huit probiotiques (tableau 1), chez le rat avec une colite induite par dextran sulfate de sodium. La production de radicaux libres, de cytokines pro-inflammatoires et de régulateurs de la transcription, tels que l'interleukine-1 $\beta$ , a été réduite par le traitement de probiotiques.<sup>6</sup>

### Rectocolite hémorragique

De nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier l'effet des probiotiques dans le cadre du traitement de la rectocolite hémorragique (RCH). Kato et coll. avaient mené

**Tableau 1. Principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives**

<b>Bifidobacterium</b> <i>B. animalis</i> subsp. <i>animalis</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> * <i>B. bulgaris</i> <i>B. infantis</i> * <i>B. longum</i> *	<i>L. plantarum</i> * <i>L. reuteri</i> <i>L. salivarius</i>
<b>Lactobacillus</b> <i>L. acidophilus</i> * <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> * <i>L. casei</i> * <i>L. farciminis</i> <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. paracasei</i>	<b>Bacillus</b> <i>B. coagulans</i>
	<b>Saccharomyces</b> <i>S. boulardii</i>
	<b>Escherichia</b> <i>E. coli</i> strain (Nissle 1917)
	<b>Streptococcus</b> <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> *
	<b>Enterococcus</b> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>

Nomenclature issue de la liste des procariotes (List of prokaryotic names with standing in nomenclature). [www.bacterio.cict.fr/index.html](http://www.bacterio.cict.fr/index.html)  
\* Bactéries composant le produit VSL#3.

**Tableau 2. Probiotiques sur le marché en Suisse**

Bactéries	
Mutaflor	<i>Escherichia coli</i> (Nissle 1917)
Bioflorin	<i>Enterococcus faecalis</i>
Infloran	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>
Lactéol	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Pro-Symbioflor	<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Escherichia coli</i>
Symbioflor 2	<i>Escherichia coli</i>
Levures	
Perenterol	<i>Saccharomyces Boulardii</i>
Florosan	<i>Saccharomyces Boulardii</i>
Sanaflor	<i>Saccharomyces Boulardii</i>
Carbolevure	<i>Faex medicinalis siccata</i>

une étude dans laquelle un lait fermenté avec *Bifidobacterium spp.* et *L. acidophilus* avait été ajouté au traitement médical (sulfasalazine ou mésalazine) pendant trois mois chez vingt patients avec une RCH légère à modérée.<sup>7</sup> Les scores d'activités clinique, endoscopique et histologique avaient été tous significativement améliorés chez les patients ayant reçu le supplément de probiotiques. Kruis et coll. avaient testé le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 versus mésalazine pour le maintien en rémission chez 327 patients. Aucune différence en termes de taux de rechutes ou d'effets secondaires n'avait pu être mise en évidence.<sup>8</sup> Zocco et coll. avaient évalué les effets de *Lactobacillus GG* (LGG) sur l'induction de la rémission chez des patients atteints de RCH.<sup>9</sup> 187 patients avaient été randomisés entre LGG, mésalazine (2,4 g) ou une combinaison des deux traitements pour douze mois.<sup>9</sup> Aucune différence dans les taux de rechutes n'avait été observé entre les trois groupes de traitement après six ou douze mois de suivi; cependant, l'intervalle sans rechute était plus long chez les patients



ayant reçu le probiotique seul ou en combinaison ( $p < 0,05$ ). En 2009, un ECR avait comparé le VSL#3 2 x/jour pendant douze semaines vs placebo chez 147 patients avec une RCH légère à modérée. Le taux de rémissions dans le groupe VSL#3 était de 42,9% comparé à 15,7% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>10</sup> En 2009 toujours, un ECR pédiatrique, comparant VSL#3 et méسالazine à placebo et méسالazine pendant un an, avait montré chez 29 patients une induction de la rémission chez 92,8% vs 36,4% ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup> En 2010 est parue une méta-analyse, incluant treize ECR sur les effets des probiotiques sur l'induction et le maintien de la rémission dans la RCH, avec des méthodes très hétérogènes. Dans l'ensemble, cependant, les études suggéraient que l'utilisation de probiotiques, sans pouvoir faire ressortir une souche en particulier, était associée à une efficacité similaire aux médicaments anti-inflammatoires concernant l'induction en rémission de la RCH légère à modérée, mais que les probiotiques semblaient avoir un meilleur effet que les médicaments anti-inflammatoires pour maintenir la rémission.<sup>12</sup> Une autre méta-analyse, plus spécifique quant au maintien en rémission de la RCH, incluant quatre petites études, n'a pas pu montrer de supériorité des probiotiques.<sup>13</sup>

Les colites distales répondent particulièrement bien aux traitements topiques. Dans ce cadre, un ECR a testé le probiotique *L. reuteri* en lavement versus placebo, en sus de la méسالazine. Les scores d'activités endoscopique et histologique ainsi que les cytokines inflammatoires étaient significativement améliorés dans le groupe probiotique.<sup>14</sup>

### Pouchite

Après une proctocolectomie totale avec confection d'une poche iléo-anale dans le cadre d'une RCH, une des principales préoccupations est la prise en charge des pouchites. Le traitement recommandé est une antibiothérapie. Plusieurs traitements alternatifs existent, et parmi eux, les probiotiques. Gionchetti et coll. ont étudié la mixture VSL#3 versus placebo pour la prévention de la survenue d'une pouchite durant la première année après la confection de la poche iléo-anale chez 40 patients. 20% du groupe VSL#3 versus 40% du groupe placebo ( $p < 0,03$ ) ont présenté un épisode de pouchite.<sup>15</sup> Dans un essai ouvert, les mêmes chercheurs ont montré que le traitement de la pouchite légèrement active avec le VSL#3, pour une durée de quatre semaines, permettait d'induire une rémission chez 69% des patients.<sup>16</sup> Un autre probiotique, LGG, a été testé versus placebo pour le traitement de la pouchite aiguë chez vingt patients. Aucune différence n'avait été observée dans l'index d'activité de la maladie entre les deux groupes.<sup>17</sup>

Le VSL#3 a aussi été testé contre placebo pour le maintien en rémission d'une pouchite traitée par antibiotiques chez 36 patients. A un an, 85% des patients dans le groupe probiotique versus 6% dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ) étaient toujours en rémission.<sup>18</sup> En 2010, une méta-analyse a revu tous les traitements de la pouchite, y compris les probiotiques.<sup>19</sup> Elle a regroupé cinq ECR testant le VSL#3 ou LGG. Concernant le traitement de la pouchite active par probiotiques, ces derniers ne se sont pas avérés supérieurs au placebo. Concernant le maintien en rémission et la prévention de la pouchite, le complexe VSL#3 était su-

périeur au placebo. Il faut néanmoins signaler une limitation importante concernant les études menées avec le VSL#3 qui ont démontré des effets bénéfiques. En effet, elles ont toutes été menées par le même groupe de recherche.

### Maladie de Crohn

Plusieurs petites études ont analysé l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) active ou pour le maintien de la rémission induite médicalement ou chirurgicalement. Deux ECR n'ont pas montré de bénéfice de *Lactobacillus johnsonii* versus placebo.<sup>20,21</sup> Le premier incluait 98 patients, pour une durée de six mois, et avait montré 49% de récurrences dans le groupe probiotique et 64% dans le groupe placebo ( $p < 0,15$ ).<sup>20</sup> Le deuxième avait montré, chez 70 patients, pendant trois mois, un taux de récurrences de 15% vs 21% dans le groupe probiotique, respectivement placebo ( $p < 0,33$ ).<sup>21</sup> LGG n'a également pas montré d'efficacité sur la récurrence postopératoire versus placebo (16% vs 10% dans les groupes probiotiques et placebo respectivement).<sup>22</sup> Un ECR pédiatrique, incluant 75 enfants avec MC traitée par méسالazine ou immunomodulateurs, avait testé l'adjonction de LGG pour le maintien de la rémission pendant deux ans de suivi. 31% vs 17% des patients dans le groupe probiotique et placebo respectivement ont présenté une récurrence de la maladie ( $p < 0,18$ ), montrant que LGG additionné au traitement standard ne modifie pas le risque de récurrence.<sup>23</sup> A l'opposé, Guslandi et coll. avaient donné la levure *S. boulardii* combinée à 2 g de méسالazine versus 3 g de méسالazine seule à des patients avec MC quiescente pendant six mois. Seuls 6% des patients du groupe probiotique contre 37% du groupe placebo avaient présenté une récurrence de la maladie, suggérant un effet positif de *S. boulardii*.<sup>24</sup>

Une méta-analyse a regroupé les résultats de huit ECR, impliquant des souches de *Lactobacillus spp.*, *E. Coli*, *S. boulardii* ou VSL#3 qui, individuellement, n'ont pas montré d'avantage pour le traitement probiotique dans le maintien de la rémission clinique.<sup>25</sup> De manière identique, les résultats regroupés n'ont pas permis de montrer un effet statistiquement positif des probiotiques sur le maintien en rémission de la MC.<sup>25</sup>

### CONCLUSION

En résumé, il existe un niveau de preuves suffisamment élevé pour pouvoir recommander la mixture de probiotiques VSL#3 dans la prévention de la pouchite après confection récente d'une poche iléo-anale ainsi que pour le maintien en rémission après traitement d'une pouchite. Concernant la RCH, plusieurs études ont constaté que *Bifidobacterium spp.* et *L. acidophilus*, VSL#3 ou encore LGG étaient bénéfiques, de manière égale, à la méسالazine pour le traitement des formes légères à modérées, en diminuant les rechutes ou en augmentant l'intervalle sans rechute. On peut dès lors recommander l'utilisation de probiotiques dans les formes légères à modérées de RCH. Enfin, il n'existe actuellement aucune preuve qui appuie l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la maladie de Crohn active ou pour son maintien en rémission.



### Stratégie de recherche

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Pubmed des articles publiés en anglais depuis 2000. Les mots-clés utilisés pour la recherche étaient «inflammatory bowel diseases», «Crohn's disease», «Ulcerative colitis», «Probiotics», «Pouchitis». Un critère a été simultanément utilisé avec ces termes: «treatment».

### Implications pratiques

- Pour être efficace, un probiotique doit contenir plus de 100 millions à 10 milliards d'organismes par dose
- La mixture de probiotiques VSL#3 est efficace concernant la prévention ainsi que pour le maintien en rémission de la pouchite
- Plusieurs probiotiques sont efficaces, de manière égale, à la mésalazine, pour le traitement des formes légères à modérées de rectocolite hémorragique
- Il n'existe actuellement aucune preuve qui appuie l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la maladie de Crohn active ou pour son maintien en rémission

### Bibliographie

- 1 \* Isolaure E, Kalliomäki M, Laitinen K, Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: A novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:1368-75.
- 2 \*\* Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: An overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:725-40.
- 3 Hatakka K, Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases – clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2008;14:1351-67.
- 4 \* Girardin M, Seidman EG. Indications for the use of probiotics in gastrointestinal diseases. *Dig Dis* 2011; 29:574-87.
- 5 Frick JS, Fink K, Kahl F, et al. Identification of commensal bacterial strains that modulate *Yersinia enterocolitica* and dextran sodium sulfate-induced inflammatory responses: Implications for the development of probiotics. *Infect Immun* 2007;75:3490-7.
- 6 Fitzpatrick LR, Hertzog KL, Quatse AL, et al. Effects of the probiotic formulation VSL#3 on colitis in weanling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44: 561-70.
- 7 Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1133-41.
- 8 Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
- 9 Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 1567-74.
- 10 Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202-9.
- 11 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-43.
- 12 Sang LX, Chang B, Zhang WL, et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:1908-15.
- 13 Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD007443.
- 14 Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, et al. Randomised clinical trial: The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35: 327-34.
- 15 \* Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
- 16 Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075-82.
- 17 Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 509-15.
- 18 Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14.
- 19 \* Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001176.
- 20 Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii LA1* for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: A randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842-7.
- 21 Van Gossum A, Dewit O, Louis E, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:135-42.
- 22 Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51: 405-9.
- 23 Bousvaros A, Guandalini F, Baldassano R, et al. A Randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-9.
- 24 Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
- 25 Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:2524-31.

\* à lire

\*\* à lire absolument