

Place des probiotiques dans la prévention d'un épisode inaugural d'infection à *Clostridium difficile*

Dr CHLOÉ CANTERO^a, Pr JACQUES SCHRENZEL^b et Dr PAULINE DARBELLAY FARHOUAMAND^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1834-7

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus prescrits à travers le monde et peuvent induire une modification du microbiote. Parallèlement, l'incidence des infections à *Clostridium difficile* augmente, avec une morbi-mortalité importante. Les probiotiques sont définis comme des microorganismes vivants, bactéries ou levures, dont l'ingestion en quantité suffisante a pour objectif d'exercer un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. La restauration du microbiote intestinal a ainsi été évaluée dans la prévention des infections à *Clostridium difficile*. Le but de cet article est de discuter les évidences de la littérature la plus récente concernant l'utilisation des probiotiques dans la prévention d'un premier épisode d'infection à *Clostridium difficile* chez l'adulte.

Current status of probiotics usage for the prevention of a first episode of *Clostridium difficile* infection

Antibiotics are among the most prescribed medications worldwide and they may cause an imbalance of the gut microbiota. At the same time, the incidence of *Clostridium difficile* diarrhea is increasing, with significant morbidity and mortality. Probiotics are living microorganisms, bacteria or yeasts, claimed to provide health benefits when ingested in sufficient quantity. Restoration of the gut microbiota has been evaluated as a means of preventing *Clostridium difficile* infection. The purpose of this article is to review the most recent evidence regarding the use of probiotics in the prevention of a first episode of *Clostridium difficile* infection among adult patients.

INTRODUCTION

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) est la principale cause de diarrhée nosocomiale du monde industrialisé.¹ *Clostridium difficile* (CD) est un bacille anaérobie strict Gram positif hautement transmissible, dont la virulence est liée à la capacité à produire des spores très résistantes et à la production de toxines dans sa forme germinative. Sa présence ubiquitaire dans l'environnement ainsi que la colonisation intestinale

asymptomatique en constituent le réservoir. Son incidence est en constante augmentation, malgré les campagnes de contrôle de l'infection et d'utilisation raisonnée des antibiotiques.¹ Dans la dernière décennie, des souches hypervirulentes ont émergé, principalement de ribotypes 027 et 078, entraînant des épidémies d'infections sévères, avec des taux de récurrence et de mortalité élevés. Les coûts en sont conséquents puisqu'estimés à 1,5 milliard de dollars par année aux Etats-Unis.² En Europe, l'incidence varie en fonction des pays entre 0 et 19,1 cas/10 000 journées d'hospitalisation. En Suisse, cette maladie n'est pas à déclaration obligatoire. Les chiffres estimés sont d'environ 8 cas/10 000 journées d'hospitalisation,³ avec une mortalité de 3-4%.¹ Dans les échantillons suisses, la souche hypervirulente 078 a été retrouvée dans 5,5% des cas, mais la souche 027 n'a pas encore été isolée.³

DYSBIOSE: UN FACTEUR DE RISQUE DE SURVENUE D'INFECTION À *C. DIFFICILE*

L'étude de la composition du microbiote humain s'est développée depuis l'avènement des techniques de séquençage. On estime qu'il est constitué d'environ 10¹³ bactéries, soit un nombre équivalent à la totalité de cellules du corps humain.⁴ Le microbiote intestinal en représente 70%, où l'on estime sa densité à > 1000 organismes par gramme de selles, avec 15 000-36 000 microorganismes différents. 90-99% du microbiote d'un individu sain est constitué de deux phyla majeurs: les *Firmicutes* (60-80%) et les *Bacteroidetes* (15-30%), avec une proportion moindre de *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, et *Cyanobacteria*. Ses rôles principaux actuellement identifiés sont:

- un rôle protecteur: les bactéries commensales offrent à l'hôte une résistance contre la colonisation par des bactéries pathogènes.
- Un rôle métabolique: certaines bactéries contribuent à la synthèse de vitamines, ou au catabolisme des hydrates de carbone, des lipides, ou des acides biliaires.
- Un rôle immunologique: certaines bactéries activent des cellules T régulatrices induisant une tolérance immunologique à des antigènes inoffensifs.⁵

Plusieurs études suggèrent que la perturbation du microbiote intestinal, appelée dysbiose, est un facteur de risque d'infection à CD.⁵ D'ailleurs, parmi les nombreux facteurs de risque identifiés pour le développement d'ICD (**tableau 1**),⁶ plusieurs,

^a Service de médecine interne générale, Département de médecine interne, de réhabilitation et gériatrie, HUG, 1211 Genève 14, ^b Service des maladies infectieuses, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
chloé.cantero@hcuge.ch | jacques.schrenzel@hcuge.ch
pauline.darbellay@hcuge.ch

TABLEAU 1		Facteurs de risque d'infection à <i>Clostridium difficile</i>
Facteurs liés à l'hôte		<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 65 ans • Immunosuppression • Antécédent de chirurgie abdominale • Maladie inflammatoire chronique de l'intestin • Insuffisance rénale chronique
Médicaments		<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques • Inhibiteurs de la pompe à protons et anti-H2
Autres		<ul style="list-style-type: none"> • Séjour hospitalier prolongé • Séjour aux soins intensifs

(D'après réf. 6).

tels que les antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou l'âge, ont aussi été associés à des modifications du microbiote intestinal.

Dysbiose induite par les antibiotiques

La prise d'antibiotiques affecte la composition du microbiote intestinal à court mais aussi à long terme et varie selon les classes d'antibiotiques.⁷ La diversité du microbiote et la capacité intestinale de résistance à la colonisation par des pathogènes sont réduites, et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est augmentée.⁵ Tous les antibiotiques confèrent un risque augmenté de développement d'une ICD, mais la clindamycine, l'amoxicilline, les céphalosporines et les fluoroquinolones sont les plus souvent incriminées.⁸

Dysbiose induite par les inhibiteurs de la pompe à protons

La prise d'IPP au long cours modifie la composition du microbiote intestinal, en particulier le rapport *Bacteroidetes/Firmicutes*,⁹ et en diminue la diversité,⁹ favorisant le développement d'infections à CD.¹⁰

Age et modification du microbiote

Avec l'âge, la composition du microbiote se modifie. Sa diversité diminue, la proportion de *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* augmente, tandis que celle des bactéries protectrices de type *Bifidobacteria* et *Lactobacilli* se restreint.⁹ L'âge chronologique semble être un facteur de risque indépendant de développer une ICD, bien qu'il soit difficile d'en mesurer le rôle propre, en raison des facteurs confondants que représentent les séjours hospitaliers répétés, l'utilisation d'antibiotiques ou d'IPP dans cette population.⁹

PRESCRIPTION DE PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DE L'INFECTION À *C. DIFFICILE*

Les probiotiques (PB) sont des microorganismes vivants intégrés dans différents types de produits alimentaires ou médicamenteux, sous forme de capsules ou en sachets, contenant une ou plusieurs souches de bactéries ou levures, destinés à être ingérés.¹¹ Les espèces les plus communément utilisées sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, mais la levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces de *E. coli* sont également disponibles en Suisse (tableaux 2 et 3). La quantité d'organismes présents dans les formulations varie largement,

TABLEAU 2		Principales bactéries et levures utilisées comme probiotiques
Nomenclature issue de la liste des procaryotes (List of prokaryotic names with standing in nomenclature). www.bacterio.net/index.html		
Lactobacillus		Bacillus
<i>L. acidophilus</i>		<i>B. cereus</i>
<i>L. brevis</i>		<i>B. clausii</i>
<i>L. casei</i>		<i>B. coagulans</i>
<i>L. delbrueckii</i>		<i>B. licheniformis</i>
<i>L. fermentum</i>		<i>B. pumilus</i>
<i>L. gasseri</i>		<i>B. subtilis</i>
<i>L. johnsonii</i>		Enterococcus
<i>L. lactis</i>		<i>E. faecium</i>
<i>L. paracasei</i>		<i>E. faecalis</i>
<i>L. plantarum</i>		Streptococcus
<i>L. reuteri</i>		<i>S. salivarius subsp. thermophilus</i>
<i>L. rhamnosus GG</i>		Escherichia
Bifidobacterium		<i>E. coli</i> Nisse 1917
<i>B. adolescentis</i>		Saccharomyces
<i>B. animalis subsp. animalis</i>		<i>S. boulardii</i>
<i>B. animalis subsp. lactis</i>		
<i>B. bifidum</i>		
<i>B. breve</i>		
<i>B. infantis</i>		
<i>B. longum</i>		
<i>B. thermophilum</i>		

TABLEAU 3		Probiotiques disponibles sur le marché en Suisse
Préparation		Bactéries
Bioflorin		<i>Enterococcus faecium</i> SF68
Mutaflor		<i>Escherichia coli</i> Nisse 1917
Symbiolact		<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Lactobacillus paracasei</i>
Préparation		Levures
Perenterol		<i>Saccharomyces boulardii</i>

et plusieurs pays ont admis qu'elles doivent contenir plus de 10⁹ unités formant colonie (ufc)/par dose pour pouvoir bénéficier de l'appellation «probiotique».¹¹

Les effets biologiques démontrés des PB sur la muqueuse intestinale

Les effets biologiques de plusieurs PB ont été démontrés dans des études sur la muqueuse intestinale de souris et d'humains.

Parmi ceux-ci, les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont démontré leur capacité à coloniser l'intestin malgré l'utilisation de co-amoxicilline.¹² *Lactobacillus casei* améliore l'immunité de la muqueuse en augmentant les taux d'IgA et en modifie le profil cytokinique, avec des effets, entre autres, sur les taux d'IL-6 sécrétés.¹³ *Saccharomyces boulardii* produit une protéase capable de digérer les toxines A et B, préservant ainsi l'imperméabilité de la muqueuse digestive.¹⁴

Effets cliniques de la prescription de PB sur l'incidence d'ICD: les évidences actuelles

La modification du microbiote intestinal par l'ingestion d'antibiotiques et de PB étant bien établie, de nombreuses études

ont été réalisées pour tenter d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité de l'administration de PB pour la prévention de l'ICD, avec des résultats discordants. Estimant l'évidence insuffisante, les grandes sociétés de gastroentérologie ne recommandent actuellement pas leur prescription systématique adjointe à celle des antibiotiques.¹⁵

En décembre 2017, la Collaboration Cochrane a publié une revue systématique incluant 39 essais randomisés contrôlés (RCT), évaluant l'effet de l'administration de PB (toutes souches et toutes doses) sur la survenue d'ICD. La sécurité d'administration a également été évaluée par la mesure des effets indésirables.¹⁶ Les patients inclus étaient des adultes ou des enfants recevant des antibiotiques, hospitalisés ou suivis en ambulatoire. Les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les patients en cours de chimiothérapie, les porteurs de valve prothétique et les patients souffrant d'une maladie gastro-intestinale sous-jacente (par exemple, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin) étaient exclus de la plupart des études analysées.

Le risque relatif d'ICD dans le groupe probiotiques était de 0,4, avec un nombre de patients à traiter (NNT) pour éviter 1 cas d'ICD à 42, pour une incidence de base à 4% dans le groupe contrôle (tableau 4). Une analyse post hoc de sous-groupes laisse supposer que l'effet préventif des PB dépend du risque de base des patients de développer une ICD sous antibiotiques. En effet, pour un risque de base inférieur à 5%, aucune différence n'a pu être démontrée. A contrario, si le risque de développer une ICD était supérieur à 5%, l'incidence de la diarrhée à CD était de 3,1% dans le groupe PB versus 11,6% dans le groupe contrôle (RR: 0,30; IC à 95%: 0,21-0,42). En d'autres termes, pour 1000 patients sous antibiotiques avec un risque de base > 5% de développer une ICD, 81 cas sont évités par l'administration de PB, soit un NNT à 12. Dans la plus grande étude réalisée à ce jour sur 3000 patients (étude PLACIDE) où le risque d'ICD global était de 0,8 à 1,2%, l'administration de PB n'a pas démontré d'effet protecteur.¹⁷ Malgré la taille importante de cette étude, vu la faible incidence d'ICD, un manque de puissance peut être en cause.

La revue systématique publiée par Shen et coll. s'est concentrée sur les 19 RCT (6261 patients) évaluant l'effet de l'administration de PB à des patients adultes sous antibiotiques, et hospitalisés.¹⁸ Avec une incidence de 4% dans le groupe contrôle, le risque relatif d'ICD sous PB était à 0,42 (IC à 95%: 0,30-0,57), soit un NNT à 43, sans hétérogénéité significative de l'effet entre les différentes études, malgré la diversité du timing d'administration, des espèces utilisées ou des doses prescrites. 18 RCT sur 19 initiaient les PB dans les 3 premiers jours de l'administration d'antibiotiques. Dans l'étude PLACIDE, la plus grande incluse dans cette méta-analyse, un délai allant jusqu'à 7 jours était autorisé. Les auteurs en ont examiné son effet. Leur analyse de sous-groupes a estimé une perte relative d'environ 20% de l'effet total observé pour chaque journée de délai d'administration (allant de 1 à 7 jours dans les études incluses). Aucune analyse de sous-groupe n'a mis en évidence de différence significative d'efficacité entre les différentes souches de PB, formulations ou voies d'administration.¹⁹

En ce qui concerne les coûts, Shen et coll. ont estimé que si l'incidence de base d'ICD se situe entre 1,5 et 7,4% (ce qui représente l'écart interquartile entre les 19 RCT), 1 cas d'ICD serait évité pour chaque 23 à 144 patients traités par probiotiques dès l'introduction d'antibiotiques. A l'échelle des Etats-Unis, ceci représenterait une économie de 500 millions de dollars par an.¹⁸

SÉCURITÉ DE L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES

Dans la revue *Cochrane*, les événements indésirables ont été analysés dans 32 RCT (8305 participants). Ceux les plus souvent rapportés dans les groupe PB et contrôle étaient les crampes abdominales, les nausées, la fièvre, les selles molles, les flatulences et l'altération du goût.¹⁶ Les résultats montrent une réduction des événements indésirables dans le groupe PB de 17% (RR: 0,83; IC à 95%: 0,71-0,97) mais la qualité méthodologique selon GRADE était très faible.

La plupart des RCT ont exclu les patients immunodéprimés, admis aux soins intensifs, ou souffrant d'une maladie gastro-

TABLEAU 4 Prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*

Comparaison entre le groupe probiotiques et le groupe contrôle dans la prévention de la diarrhée à CD.
CD: *Clostridium difficile*; IC: intervalle de confiance; RR: risque relatif; RCT: étude randomisée contrôlée; NNT: nombre de patients à traiter pour éviter 1 cas d'infection à *Clostridium difficile*.

Prévention de la diarrhée à CD chez les patients hospitalisés ou ambulatoires traités par probiotiques vs contrôle (placebo ou sans traitement)

Outcome	Nombre de patients et études	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu contrôle	Risque absolu probiotiques	Réduction de risque absolu NNT	Qualité de l'évidence (GRADE)
Incidence totale de diarrhée à CD	8672; 31 RCT	0,40 (0,30-0,52)	4%	1,6%	2,4% NNT= 42	Modérée
Analyse de sous-groupes						
Incidence de diarrhée à CD pour les patients avec un risque de base 0-2%	5845; 15 RCT	0,77 (0,45-1,32)	1,1%	0,8%	0,3%	Modérée
Incidence de diarrhée à CD pour les patients avec un risque de base 3-5%	373; 3 RCT	0,53 (0,16-1,77)	3,8%	2%	1,8%	Basse
Incidence de diarrhée à CD pour les patients avec un risque de base > 5%	2454; 13 RCT	0,30 (0,21-0,42)	11,6%	3,5%	8,1% NNT = 12	Modérée

(Adapté de réf.¹⁶).

intestinale sous-jacente. Ces patients sont pourtant parmi ceux qui ont le plus de risques de développer une ICD. L'administration de PB à des patients de soins intensifs souffrant d'une pancréatite aiguë a montré une augmentation de mortalité dans le groupe PB.²⁰ Des cas ont été rapportés de fongémie à *Saccharomyces*, d'endocardite à *Streptococcus* et *Lactobacillus*, et de bactériémie à *Lactobacillus* chez des patients porteurs d'accès veineux centraux.¹⁹ L'utilisation des PB n'est donc pas recommandée chez ce type de patients.

IDENTIFICATION DE PATIENTS À RISQUE

Actuellement, il n'existe pas de score clinique permettant de sélectionner les patients ayant un risque de base > 5% de développer une première ICD et pouvant bénéficier des PB. Un score clinique a été développé pour la prédiction de la récurrence de l'ICD. Les facteurs identifiés sont l'âge supérieur à 65 ans, l'utilisation de plus d'un antibiotique et la sévérité de l'ICD basée sur l'évaluation clinique selon l'indice de Horn (léger, modéré, sévère, fulminant).²¹

Les revues systématiques à disposition n'ont pas mesuré l'interaction entre les différentes classes d'antibiotiques et les probiotiques dans l'évaluation du risque d'ICD. Il existe donc des perspectives de recherche dans ce domaine, l'évaluation du risque reposant à ce jour principalement sur le sens clinique du médecin.

CONCLUSION

La prévention de l'ICD passe avant tout par une utilisation raisonnée des antibiotiques. Les données actuelles ne permettent pas de recommander la prescription systématique de PB aux patients dès l'introduction d'antibiotiques. L'utilisa-

tion sur une courte durée de probiotiques lors de la prescription d'antibiotiques semble être sûre et efficace pour prévenir la survenue d'ICD chez les patients qui ne sont pas immunodéprimés ou gravement affaiblis. Des perspectives de recherche existent quant à l'identification des patients les plus à risque pouvant bénéficier d'une telle approche. Il reste également à définir la souche, ou la combinaison de souches la plus efficace, et à définir le dosage et la durée de traitement les plus adaptés. Dans l'attente de ces données, et avec une qualité de l'évidence modérée, il semble raisonnable de recommander l'administration de PB dès l'introduction d'antibiotiques dans la prévention de l'ICD lorsqu'ils sont utilisés chez des patients immunocompétents ayant des facteurs de risque cumulés, faisant suspecter un risque de base estimé cliniquement à > 5%.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) est grevée d'une morbi-mortalité importante dont le traitement est coûteux
- Des preuves de qualité modérée suggèrent que les probiotiques sont efficaces pour la prévention de l'infection à *Clostridium difficile*
- Une analyse post-hoc de sous-groupes indique que les probiotiques sont efficaces chez les patients dont le risque de base d'ICD est > 5%
- Des données suggèrent qu'une administration précoce est corrélée à une efficacité supérieure
- La prise de probiotiques n'augmente pas la survenue d'effets indésirables chez les patients immunocompétents

1 Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: an European perspective. *J Infect* 2013;66:115-28.

2 Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 2013;173:2039-46.

3 Widmer AFFR, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. *Clostridium difficile* point-prevalence study, Switzerland. In: 27TH congress ESCMID Vienne, Autriche; 2017.

4 Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.

5 Zanella Terrier MC, Simonet ML, Bichard P, Frossard JL. Recurrent *Clostridium difficile* infections: the importance of the intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014;20:7416-23.

6 Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for *Clostridium difficile* infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health* 2017;7:010417.

7 Lagier JC. Gut microbiota and

Clostridium difficile infections. *Human Microbiome Journal* 2016;2:10-4.

8 Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:825-34.

9 Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:974-84.

10 Schubert AM, Sinani H, Schloss PD. Antibiotic-induced alterations of the murine gut microbiota and subsequent effects on colonization resistance against *Clostridium difficile*. *MBio* 2015;6:e00974.

11 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;11:506-14.

12 Forssten S, Evans M, Wilson D, Ouwehand AC. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances. *World J Gastroenterol*

2014;20:11878-85.

13 Vinderola G, Matar C, Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1075-84.

14 Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302-7.

15 Guarner F, Sanders ME, Eliakim R. WOG Practice guideline-probiotics and prebiotics. 2017.

16 ** Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD006095.

17 * Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-

controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.

18 ** Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1889-900 e9.

19 Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl. 2):S129-34.

20 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.

21 Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009;136:1206-14.

* à lire

** à lire absolument