

■ Revues générales

Les probiotiques au cours d'une antibiothérapie sont-ils utiles ?

RÉSUMÉ : Les antibiotiques modifient la quantité et la qualité du microbiote intestinal, entraînant une diarrhée chez certains enfants. L'utilisation de divers probiotiques au cours et/ou au décours de l'antibiothérapie a été testée dans de nombreuses études. Leur prescription pourrait parfois être justifiée, à condition que leur efficacité et leur bonne tolérance aient été prouvées. Ainsi, les différentes méta-analyses ont conduit les experts à considérer l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG ou de *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745 pour prévenir une diarrhée associée aux antibiotiques en cas de facteurs de risque – dont le type et la durée de l'antibiothérapie, l'âge de l'enfant, des comorbidités associées, une hospitalisation ou des antécédents de diarrhée associée aux antibiotiques.



J. LEMALE

Service de Nutrition et Gastroentérologie
Pédiatriques,
Hôpital Trousseau-APHP, PARIS.

Les antibiotiques sont couramment utilisés en pédiatrie, surtout lors des 3 premières années de la vie de l'enfant. Des effets secondaires sont rapportés, dont l'apparition d'une diarrhée survenant jusqu'à 62 % des cas lors d'un traitement ambulatoire, et jusqu'à 80 % chez l'enfant hospitalisé. L'incidence semble varier également selon le pays, le type d'antibiotique utilisé et sa durée d'utilisation, les antécédents et l'âge de l'enfant. En France, dans une étude prospective réalisée en 2003 chez des enfants âgés de 1 mois à 15 ans, traités en ambulatoire, une diarrhée associée aux antibiotiques était observée dans 11 % des cas et était plus fréquente chez les enfants de moins de 2 ans (18 %) [1].

La définition de la diarrhée associée aux antibiotiques est la survenue d'au moins 3 selles liquides par jour pendant le traitement, ou durant les 6 à 8 semaines qui le suivent. Les autres étiologies de diarrhée doivent être bien sûr éliminées. Les selles sont liquides ou molles, non glaireuses ni sanglantes. Il n'y a pas de fièvre et les douleurs abdominales sont minimales ou modérées. Dans la majorité des cas, la diarrhée apparaît au cours de l'antibio-

thérapie et s'améliore spontanément à l'arrêt du traitement. Dans d'autres cas, la diarrhée se prolonge ou survient à distance de la fin du traitement, soit parfois 6 à 8 semaines plus tard.

■ Physiopathologie

L'antibiothérapie mise en place au cours d'une infection n'a pas une action isolée sur le pathogène, dont l'éradication est souhaitée. Le microbiote intestinal sera modifié sur le plan qualitatif et quantitatif. Il y a une perte des bactéries usuelles, surtout parmi les groupes dominants. Les perturbations du microbiote colique peuvent entraîner une diarrhée à court terme et par la suite un intestin irritable. La diarrhée est le plus souvent simple. Contrairement à l'adulte, les colites graves à *Clostridium difficile* sont rares chez l'enfant en cas d'antibiothérapie en l'absence de comorbidités associées. L'arrêt de l'antibiothérapie va entraîner une ré-expansion des micro-organismes présents antérieurement au niveau du côlon dans un délai de 2 à 3 mois, mais le nouvel équilibre bactérien n'est pas identique à celui qui existait auparavant [2].

Revue générale

C'est au cours de cette période que des souches microbiennes antibio-résistantes peuvent se développer [3].

Lors d'une diarrhée simple associée aux antibiotiques, les capacités de fermentation des bactéries diminuent. Cela majore le risque de diarrhée osmotique, surtout si l'alimentation est riche en substrats fermentescibles, connus actuellement sous le nom de FODMAP (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides And Polyols). On note aussi une altération de l'effet barrière qui développe le risque d'infection intestinale par pullulation des pathogènes au détriment des bactéries à effet protecteur.

Quels sont les antibiotiques en cause ?

Les antibiotiques administrés par voie orale ou intraveineuse, si leur élimination est biliaire, vont avoir un impact sur le microbiote intestinal. L'apparition d'une diarrhée varie selon le type d'antibiotique, elle est par ailleurs plus fréquente avec une antibiothérapie agissant sur les anaérobies, avec des antibiotiques à large spectre ou lors d'associations d'antibactériens. En pédiatrie, les antibiotiques le plus fréquemment prescrit sont l'amoxicilline, l'azithromycine, et l'amoxicilline/clavulanate. Le **tableau 1** montre l'incidence de la diarrhée asso-

Antibiotiques	Incidences (%)
Pénicilline G et V	1,2-3
Pénicilline A et M	11
Amoxicilline	1,2
Amoxicilline + clavulanate	19,8-23
Céphalosporines	9
Macrolides	8
Triméthoprimé/sulfaméthoxazole	6
Érythromycine	16
D'après Mantegazza et al. [4]	

Tableau 1 : Incidence des diarrhées associées aux antibiotiques selon le type d'antibiotique utilisé.

ciée aux antibiotiques selon le type d'antibiotique utilisé.

Ainsi, compte tenu de l'impact d'un traitement antibiotique sur le microbiote intestinal, de très nombreuses études ont analysé l'intérêt des probiotiques sur la prévention et/ou le traitement d'une diarrhée liée aux antibiotiques.

Les probiotiques

Les probiotiques sont des organismes vivants, non pathogènes, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, vont avoir un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Ces organismes sont capables de proliférer dans le tube digestif et de rééquilibrer le microbiote intestinal potentiellement altéré. Leurs effets sont dépendants de la souche et de la dose. Ils sont souvent utilisés au cours de différentes pathologies digestives.

1. Quelles indications ?

Dans l'indication de prévention d'une diarrhée liée aux antibiotiques, une récente revue *Cochrane*, reprenant les données de 3 938 enfants âgés de 2 semaines à 17 ans, retrouvait un effet protecteur des probiotiques dans cette indication. L'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques était de 8 % dans le groupe probiotique versus 19 % dans le groupe contrôle – Risque relatif (RR) : 0,46 ; IC 95 % : 0,35-0,61 – [5]. Les auteurs insistaient sur le fait que toutes les souches n'avaient pas la même efficacité : 2 avaient été étudiées dans plusieurs essais randomisés-contrôlés (ERC) et se distinguaient par leur efficacité et leur bonne tolérance, les *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) et les *Saccharomyces boulardii* CNCM-745 (*Sb*). Les experts du groupe de travail de l'ESPGHAN sur les probiotiques préconisent l'utilisation de ces 2 types de probiotiques en cas de facteurs de risque (**tableau II**) [6]. En revanche, l'utilisation de probiotiques pour traiter une diarrhée liée aux antibiotiques diminue la durée de la diarrhée

Facteurs de risques
Âge < 2 ans
Comorbidités (pathologies chroniques associées)
Durée de l'antibiothérapie
Type d'antibiotique utilisé
Hospitalisation
Antécédents de diarrhée associée aux antibiotiques, ou d'infection à <i>Clostridium difficile</i>

Tableau II : Facteurs de risques faisant considérer l'utilisation de probiotiques au cours d'une antibiothérapie.

par rapport au placebo mais n'influence pas le nombre de selles quotidiennes.

2. Prévention d'une diarrhée associée aux antibiotiques

>>> Utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG

Cette souche est couramment utilisée pour traiter et prévenir les troubles digestifs mineurs chez l'enfant et l'adulte. Le LGG se développe dans le côlon et produit des protéines solubles qui augmentent son adhérence aux cellules épithéliales intestinales. Ces bactéries fabriquent du biofilm qui protège la muqueuse ainsi que des facteurs solubles, responsables, entre autres, d'une diminution de l'apoptose des cellules épithéliales. Par ailleurs, le LGG produit la protéine *lectin-like 1* et 2, qui a une action inhibitrice contre la production de biofilm par des agents pathogènes comme certaines espèces de salmonelles ou *E. Coli*.

L'intérêt du LGG dans cette indication a été remis en cause par certains auteurs car ces souches sont sensibles à quelques antibiotiques, dont les pénicillines. Ainsi, leurs capacités de colonisation peuvent être limitées lors de l'administration d'antibactériens. Un seul ERC réalisé chez 232 enfants a étudié les troubles digestifs d'enfants de 2 à 6 ans, traités au long cours par LGG ou placebo. Au cours du suivi, l'influence d'une antibiothérapie par macrolide ou pénicilline

Revue générale

POINTS FORTS

- Une antibiothérapie a des effets délétères sur le microbiote intestinal en diminuant les souches bactériennes qui ont des effets protecteurs et en altérant l'effet barrière.
- L'antibiothérapie entraîne ainsi une diarrhée dans certains cas. Celle-ci peut survenir au cours du traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt.
- Certains probiotiques, comme les *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Saccharomyces boulardii* CNCM-745 ont montré une efficacité et une bonne tolérance en prévention dans plusieurs essais randomisés-contrôlés. Ils peuvent donc être prescrits chez l'enfant dans certaines situations.
- Les effets cliniques et la tolérance d'un probiotique ne peuvent pas être extrapolés à d'autres probiotiques.

a été analysée. Aucune diarrhée n'a été observée au cours de l'antibiothérapie, mais les auteurs ont noté une amélioration des troubles gastro-intestinaux au décours du traitement dans le groupe LGG par rapport au placebo lors de la prise de macrolide. En revanche, pas avec les pénicillines, pouvant faire suggérer que les souches LGG étaient détruites par l'antibiotique [7]. Sur une petite série de 7 enfants, Mantegazza *et al.* ont cependant montré que des souches de LGG étaient bien retrouvées dans le microbiote fécal au décours d'une antibiothérapie par pénicilline en cas de supplémentation concomitante de ce probiotique au traitement antibactérien, montrant une colonisation possible du LGG [4].

Une méta-analyse de 2013 a été centrée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce probiotique dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques et les infections à *Clostridium difficile* chez l'enfant et l'adulte. Cette étude a montré que ces probiotiques diminuaient chez l'enfant le risque de diarrhée liée aux antibiotiques de 5,9 % à 2,3 % [5]. À partir de cette analyse, les résultats de 21 ERC montraient avec le LGG une diminution des diarrhées aux antibiotiques par rapport au placebo de 52 % à

9,1 % (RR: 0,48; IC 95 % : 0,37-0,61) avec des doses allant de 4×10^8 à 2×10^{10} . Le comité d'experts de l'ESPGHAN a donc recommandé en 2016 la possibilité d'utilisation de LGG en prévention d'une diarrhée associée aux antibiotiques avec un niveau de preuve modéré et un niveau de recommandation fort [6]. Depuis, une nouvelle méta-analyse réalisée sur 445 enfants recevant du LGG ou un placebo a confirmé une diminution de la diarrhée liée aux antibiotiques de 23 % à 9,6 % avec ce type de probiotique (5 ERC, n = 445, RR: 0,48; IC 95 % : 0,26-0,89) [8].

>>> Utilisation de *Saccharomyces boulardii* CNCM-745 (Sb)

Ces micro-organismes ont des propriétés de résistance aux variations de pH et de température, aux enzymes digestives et aux acides biliaires. Ils sont capables de sécréter une protéine qui se lie à certaines bactéries pathogènes, les empêchant d'adhérer à la muqueuse intestinale, donc de proliférer. Sb va stimuler également la sécrétion d'immunoglobuline de type A et peut influencer la sécrétion d'interleukines par les cellules dendritiques. Cette levure est résistante aux antibiotiques, son utilisation depuis plus de 50 ans avec une sécurité

rapportée en fait un micro-organisme de choix dans l'association à un traitement antibiotique. Une méta-analyse de 2005 reprenant 5 ERC avait montré une efficacité modérée de l'utilisation de Sb en prévention d'une diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant et l'adulte. Les mêmes auteurs, en actualisant leurs données en 2015 avec 6 ERC réalisés en pédiatrie, démontraient que l'administration de Sb réduisait la diarrhée aux antibiotiques chez les enfants de 20,9 % à 8,8 % (RR: 0,43; IC 95 % : 0,3-0,6) [8]. Un ERC chinois récent, portant sur 408 enfants de 1 à 3 ans hospitalisés recevant une antibiothérapie, a retrouvé des résultats similaires : l'administration de Sb diminuait la survenue d'une diarrhée aux antibiotiques à 10,3 % versus 29,2 % pour ceux qui recevaient le placebo ($p < 0,05$) [9]. Les doses utilisées dans les travaux qui ont noté une efficacité significative par rapport à un placebo variaient entre 250 mg ($0,5 \times 10^{10}$) et 500 mg (1×10^{10}). Par ailleurs, 2 ERC réalisés chez l'enfant ont démontré que l'administration de Sb au cours d'une antibiothérapie en comparaison d'un placebo réduisait significativement le risque d'apparition d'une infection à *Clostridium difficile* [8].

>>> Utilisation d'autres probiotiques : *Lactobacillus reuteri* (LR)

La souche LR est une bactérie *gram-positive* qui réside naturellement dans l'intestin. Son utilisation comme probiotique, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, depuis plus de 30 ans, a confirmé son innocuité. Le LR produit de la reuterine, une protéine capable d'induire l'inhibition de très nombreux micro-organismes. Cette bactérie présente par ailleurs des propriétés immuno-modulatrices et d'agrégation qui favorisent sa colonisation et elle est résistante aux antibiotiques. Il existe peu d'études chez l'enfant car ces probiotiques sont plus récents que ceux cités précédemment. Un ERC réalisé chez 40 enfants traités par antibiotiques pour une gastrite à *Helicobacter pylori*

I Revues générales

a montré que l'ajout de LR de souche ATCC 55730 (souche mère de LR DSM 17938) à la dose de 10^8 CFU diminuait les symptômes digestifs liés au traitement [10].

L'utilisation d'autres probiotiques comme les *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, les *Lactobacillus acidophilus* ou encore les *Bifidobacterium infantis*, seuls ou en association, n'ont pas montré à ce jour d'efficacité significative par rapport au placebo dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques.

3. Tolérance

Les probiotiques sont dans la grande majorité des cas bien tolérés : la revue *Cochrane* de 2015 n'a noté que des effets indésirables rares et mineurs à type de *rash*, vomissements, douleurs abdominales, gaz, constipation et perte d'appétit. Dans tous les ERC, il n'y a pas d'augmentation significative des effets secondaires dans les groupes probiotiques par rapport aux groupes placebo.

Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques fréquente chez l'enfant peut avoir des effets secondaires, notamment à type de diarrhée dans 10 à 60 % des cas. Le traitement entraîne une dysbiose du

microbiote intestinal qui peut perdurer jusqu'à 2-3 mois après la fin du traitement. Dans certaines situations, les probiotiques peuvent limiter ce déséquilibre du microbiote intestinal. LGG, Sb et LR sont les 3 micro-organismes qui ont montré une efficacité dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. TURCK D, BERNET JP, MARX J *et al.* Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003;37:22-26.
2. JERNBERG C, LÖFMARK S, EDLUND C *et al.* Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 2010;156:3216-3223.
3. JAKOBSSON HE, JERNBERG C, ANDERSSON AF *et al.* Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*, 2010;5:e9836.
4. MANTEGAZZA C, MOLINARI P, D'AURIA E *et al.* Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*, 2018;128:63-72.
5. GOLDENBERG JZ, LYTVYN L, STEURICH J *et al.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;12:CD004827.
6. SZAJEWSKA H, CANANI RB, GUARINO A *et al.* Probiotics for the prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016;62:495-506.
7. KORPELA K, SALONEN A, VIRTÄ LJ *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. *PLoS One*, 2016;11:e0154012.
8. SZAJEWSKA H, KOŁODZIEJ M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;42:1149-1157.
9. WAN CM, YU H, LIU G *et al.* A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017;55:349-354.
10. LIONETTI *et al.* *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;24:1461-1468.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.