

■ Revues générales

Le *Lacto(casei)bacillus rhamnosus* GG, qu'est-ce que c'est ?

RÉSUMÉ : Le *Lacto(casei)bacillus rhamnosus* GG est utilisé depuis de nombreuses années dans l'industrie agro-alimentaire et dans les produits laitiers pour ses propriétés probiotiques. Il agit au niveau du tube digestif et du microbiote intestinal en renforçant la barrière intestinale et en régulant positivement la microflore digestive. Il module également les fonctions immunologiques. Il est recommandé par la Société européenne d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) dans plusieurs indications dont la diarrhée infectieuse, la diarrhée liée aux antibiotiques, ainsi que les douleurs abdominales fonctionnelles. Dans l'allergie aux protéines du lait de vache, il permettrait d'accélérer l'acquisition de la tolérance et de prévenir la survenue d'autres maladies atopiques avant 3 ans.



A. LEMOINE^{1, 2}, G. BENOIST³, P. TOUNIAN¹

¹ Service de Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, APHP, Sorbonne Université, PARIS

² Institut Micalis, UMR1319, INRAe, JOUY-EN-JOSAS

³ Service de Pédiatrie Générale et HDJ Allergologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP, BOULOGNE-BILLANCOURT

Le *Lacto(casei)bacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) est une bactérie Gram positif de la famille des *Lactobacillus*. Comme son nom l'indique, elle utilise du lactose et du rhamnose (un sucre complexe) pour son métabolisme. Elle a initialement été isolée dans le tube digestif humain en 1983 par Gorbach et Goldin, d'où son nom "GG".

Les probiotiques traditionnels sont des micro-organismes vivants qui confèrent un bénéfice santé pour l'hôte quand ils sont administrés en quantités suffisantes [1]. Ils ont, de plus, une présomption d'innocuité reconnue (QPS ou *Qualified Presumption of Safety*) par les autorités de santé dont l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments). En Europe, l'utilisation des probiotiques est évaluée par l'EFSA et la mention de probiotiques dans un aliment suppose que l'allégation de santé soit démontrée par des études cliniques. Depuis 2007, le probiotique LGG répond aux quatre critères QPS, à savoir une identité taxonomique de l'espèce clairement identifiée, des données relatives à sa sécurité satisfaisantes (degré d'exposition avec l'homme *via* l'alimentation, présence

de la souche dans le microbiote humain, données relatives aux capacités de colonisation et de dissémination potentielle de la bactérie chez l'homme ou dans l'environnement), absence de propriétés pathogènes (ex : pas de production de toxines, pas de transfert de résistance aux antibiotiques à d'autres bactéries de l'environnement), et définition de l'utilisation prévue. Depuis les années 1990, le LGG a été utilisé dans les yaourts, les laits fermentés, les fromages, mais également en tant que complément alimentaire. Depuis 2003, le LGG a été incorporé dans un hydrolysate extensif de protéines de caséine (HeC) (laboratoire Reckitt, Mead Johnson Nutrition).

■ LGG et mécanisme d'action

Les probiotiques ayant un effet bénéfique pour la santé, comme le LGG, ils favorisent la production d'un biofilm qui protège mécaniquement la muqueuse intestinale, induisent la synthèse de facteurs solubles bénéfiques au tube digestif par augmentation de la survie des cryptes intestinales, par diminution de l'apoptose de l'épithélium intestinal, et par préservation de l'intégrité du

I Revues générales

cytosquelette. Ils diminuent le déséquilibre du microbiote intestinal induit par l'infection et colonisent le tube digestif sur une période variable [2].

Ils stimulent également les réponses immunitaires de l'organisme envers les pathogènes. En cas de gastroentérites à rotavirus, les probiotiques augmentent la production d'IgA spécifiques anti-rotavirus, diminuent l'excrétion virale fécale, ce qui permet de limiter le risque de transmission à l'entourage et les épidémies virales [2].

Dans le contexte d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), le LGG induit des modifications épigénétiques de gènes impliqués dans la régulation immunitaire, en favorisant l'expression des voies de signalisation pro-toléro-gènes et en inhibant celles pro-allergiques [3-5]. Au niveau de la muqueuse intestinale, le LGG module également les fonctions immunitaires en faveur de la tolérance allergénique [4]. Le LGG modifie la composition du microbiote intestinal, en favorisant la présence d'un environnement microbien associé à une diminution du risque de développement d'allergie et d'atopie [4]. Ce probiotique atténue l'hyperperméabilité intestinale observée chez les enfants allergiques et diminue l'inflammation intestinale [4].

■ LGG et troubles digestifs

Plusieurs essais cliniques randomisés chez l'enfant ont montré que, dans la gastroentérite aiguë à rotavirus ou à d'autres agents infectieux, une supplémentation par LGG pendant cinq jours à quatre semaines (posologie de 10^9 UFC/g/jour à 10^{12} UFC/g $\times 2$ /jour, ajoutée directement ou non dans le soluté de réhydratation orale) permettait de diminuer la durée de la diarrhée et le nombre de selles par jour, d'améliorer la consistance des selles plus rapidement, de raccourcir la durée d'hospitalisation par rapport au traitement standard de la gastroentérite

aiguë ou à un placebo [2]. Cependant, d'autres études n'ont pas révélé d'effet clinique du fait de posologies différentes de LGG, ou de durées de traitement différentes [2].

Les experts de l'ESPGHAN recommandent donc l'utilisation du LGG pour [6] :

- la prise en charge de la gastroentérite aiguë de l'enfance ($\geq 10^6$ UFC/jour, pendant cinq à sept jours) (degré de certitude faible ; grade de recommandation faible) ;
- la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, à condition que le LGG soit débuté en même temps que le traitement antibiotique, chez les patients ambulatoires ou hospitalisés (degré de certitude moyen ; grade de recommandation moyen) ;
- la prévention de la diarrhée nosocomiale pendant la durée de l'hospitalisation (au moins 10^9 UFC/jour) (degré de certitude moyen ; grade de recommandation faible) ;
- la prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les enfants prématurés (10^9 à 6×10^9 UFC/jour) (degré de certitude faible ; grade de recommandation faible) ;
- la prise en charge des douleurs abdominales fonctionnelles (10^9 à 3×10^9 UFC $\times 2$ /jour) afin de réduire leurs fréquence et intensité dans le syndrome de l'intestin irritable (degré de certitude moyen ; grade de recommandation faible).

En pratique, les patients peuvent se procurer du LGG, seul ou en association, dans les parapharmacies ou sur internet.

■ LGG et pathologies respiratoires, ORL et cutanées

Plusieurs essais cliniques randomisés contre placebo ont démontré une efficacité partielle d'une supplémentation quotidienne et au long cours (durée de trois à sept mois) par le LGG (10^8 à 10^9 UFC/jour) sur la prévention des infections respiratoires chez les enfants gardés en collectivité, âgés de 1 à 7 ans.

Une méta-analyse publiée en 2018 n'a montré qu'une tendance non significative à la diminution du nombre total d'infections respiratoires à partir de trois études ($n = 1295$; risque relatif = 0,81 : 0,63-1,03). La durée des infections respiratoires était discrètement plus courte en cas de supplémentation par LGG en comparaison au placebo ($-0,78$ jours en moyenne, (IC95 % : $-1,46$; $-0,09$). Concernant les infections respiratoires hautes, une de ces études avait trouvé une diminution significative du risque grâce au LGG (10^9 UFC/jour pendant trois mois chez des enfants de 1 et 7 ans) ($n = 58/139$ pour le groupe probiotique, vs $n = 95/142$ dans le groupe témoin, risque relatif = 0,62 : 0,50-0,78). Le LGG ne permettait pas de diminuer l'incidence des otites moyennes aiguës, l'utilisation des antibiotiques, ou encore le nombre de jours manqués en collectivité du fait des infections [7]. Concernant l'eczéma, quelques études ont analysé l'effet des probiotiques dont le LGG sur le score de gravité ainsi que la qualité de vie. Les réductions obtenues étaient modestes et cliniquement peu significatives [8].

■ LGG et allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

L'APLV est l'allergie alimentaire la plus fréquente chez l'enfant avant 6 ans, avec une prévalence estimée à 3,4 % en France d'après la cohorte ELFE [9]. Les symptômes peuvent être de type IgE-médié (ex : urticaire, œdème, rhinite, conjonctivite, bronchospasme, vomissements, douleur abdominale, anaphylaxie, immédiatement ou dans les deux heures suivant l'ingestion du lait) ou non IgE-médié (ex : diarrhée, rectorragie, mauvaise prise pondérale, pleurs et inconfort, poussée d'eczéma, survenant de manière retardée de quelques heures à quelques jours suivant la consommation du lait ; ou à type de vomissements dans les une à quatre heures après l'ingestion, accompagnés d'hypotonie et/ou pâleur et/ou déshydratation et/ou diarrhée retardée en cas de syndrome d'entéro-

colite induite par les protéines alimentaires). La tolérance est acquise dans 50 % des cas avant 1 an, avec une évolution plus rapidement favorable dans les allergies non IgE-médiées. Tant que l'enfant est allergique, il doit suivre un régime d'éviction stricte des protéines de lait de mammifères (vache, chèvre, brebis), poursuivre l'allaitement maternel si possible et si antérieurement toléré, et/ou consommer un hydrolysât extensif de protéines du lait de vache à base de caséine ou de lactosérum, ou un hydrolysât de riz, ou une formule à base d'acides aminés dans certaines indications.

1. Délai d'acquisition de la tolérance ?

Dans une étude rétrospective observationnelle, des enfants avec une APLV IgE-médiée (n = 125) et non IgE-médiée (n = 120) avaient une résolution plus rapide de l'APLV s'ils avaient reçu une formule à base d'un hydrolysât extensif de caséine supplémenté en LGG (HeC+LGG) plutôt que celle sans LGG (risque relatif = 1,6; IC95 % : 1,2-2,2) [10]. Ces résultats ont été confirmés dans l'APLV IgE et non IgE-médiée par un essai clinique randomisé avec 59,3 % de réso-

lution de l'APLV après six mois d'éviction des PLV dans le groupe HeC+LGG (n = 16/27) vs 21,4 % dans le groupe HeC (n = 6/28). Après un an d'éviction des PLV, la résolution cumulée de l'APLV était de 81,4 % dans le groupe HeC+LGG (n = 16+6/27) vs 53,6 % dans le groupe HeC (n = 6+9/28) (**fig. 1**) [3]. Sur une période de suivi de trois ans, les nourrissons ayant eu une APLV IgE-médiée avant 1 an toléraient plus fréquemment les PLV à un, deux et trois ans de suivi dans le bras HeC+LGG que les enfants sous HeC sans LGG (objectifs secondaires d'une étude randomisée, n = 110 dans chaque bras en début d'étude) (**fig. 2**) [11].

L'acquisition de la tolérance aux PLV était la plus rapide chez les enfants ayant eu des symptômes digestifs au diagnostic (OR = 28,4, p = 0,03), et avec un profil d'allergie non IgE-médiée (OR = 9,1, p = 0,01) [3].

Dans une étude prospective non randomisée chez des enfants de 1 à 12 mois, ayant une APLV IgE et non IgE-médiée, la formule HeC+LGG permettait une acquisition de la tolérance significativement plus élevée après un an d'éviction (n = 71,

78,9 %) par rapport aux autres groupes d'éviction analysés (HeC sans LGG, n = 55, 43,6 %, OR = 4,8, p < 0,001; hydrolysât de riz, n = 46, 32,6 %, OR = 7,7, p < 0,001; formule à base de soja, n = 55, 23,6 %, OR = 12 p = 0,026; formule à base d'acides aminés, n = 33, 18,2 %, OR 16,7, p < 0,001) [4].

2. Prévention des autres maladies atopiques

La formule infantile HeC+LGG permettait de diminuer de 50 % (p < 0,001) la survenue d'au moins une maladie atopique (eczéma, urticaire, asthme, ou rhinoconjonctivite) avant 3 ans chez des enfants diagnostiqués pour une APLV IgE-médiée entre 1 à 12 mois, par rapport à la même formule hydrolysée sans LGG (n = 110 dans chaque bras d'intervention en début d'étude, n = 98 dans le bras EHCF+LGG et n = 95 dans le bras EHCF à trois ans de suivi) : moins 68 % de rhinoconjonctivite, moins 61 % d'urticaire allergique, moins 51 % d'asthme, moins 44 % d'eczéma [11].

Par rapport aux autres régimes d'éviction possibles (hydrolysât de riz, formule à base de soja, hydrolysât de lactosérum,

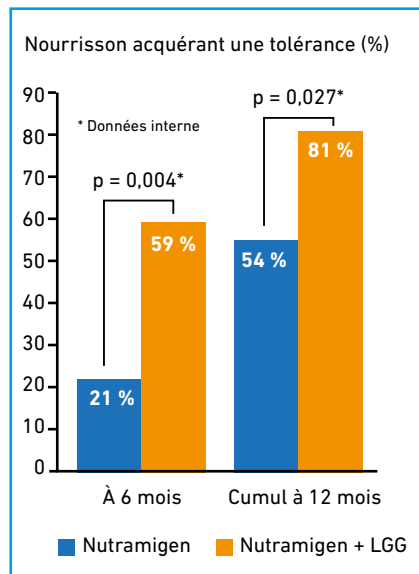


Fig. 1 : Comparaison de l'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache à six et douze mois de suivi en fonction de l'hydrolysât de caséine reçu, avec ou sans LGG (d'après [3]).

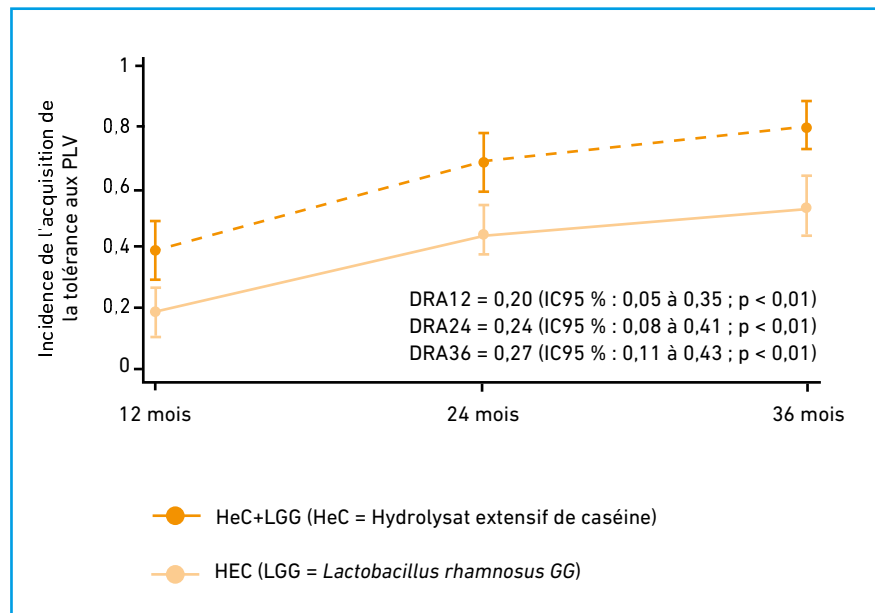


Fig. 2 : Incidence de l'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache à 12-24 et 36 mois de suivi, chez des nourrissons ayant eu une allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée avant 1 an (d'après [11]).

Revue générale

formule à base d'acides aminés), l'incidence des maladies atopiques était également plus faible dans le groupe HeC+LGG avant 36 mois, mais il s'agissait d'une étude prospective non randomisée [5].

Cette possible accélération de la tolérance et la diminution potentielle de la survenue des autres maladies atopiques chez des enfants ayant une APLV et nourris par HeC+LGG ont également un impact économique familial et collectif favorable (économie de 35 % et 23 % sur trois ans comparativement aux hydrolysats de lactosérum et aux hydrolysats de riz respectivement) [12].

Dans le suivi après la guérison de l'APLV, l'incidence des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) vers l'âge de 5 ans était significativement plus faible chez les enfants anciennement allergiques au lait et ayant reçu une formule HeC+LGG, que chez les enfants nourris par HeC sans LGG (n = 110 dans chaque groupe, incidence absolue de 0,16 vs 0,4 respectivement, soit une diminution du risque relatif de 60 % ; IC95 % : -79 à -40 %). L'incidence des TFI était similaire entre les enfants du groupe HeC + LGG et les enfants sains n'ayant jamais été allergiques (n = 110, incidence 0,21). Ces résultats suggèrent une augmentation des TFI à cinq ans chez les enfants ayant été allergiques au lait avant l'âge de 1 an, avec un effet préventif du LGG sur leur survenue [13].

Conclusion

Le *Lacto(casei)bacillus rhamnosus* GG est un probiotique permettant une amélioration des troubles fonctionnels intestinaux, une résolution plus rapide

de la diarrhée infectieuse ou liée aux antibiotiques, une tendance potentielle à la prévention des infections respiratoires. Dans l'APLV, le LGG associé à un hydrolysate extensif de caséine semble d'une part, accélérer l'acquisition de la tolérance et prévenir, d'autre part, la survenue d'autres maladies atopiques, mais cela reste à confirmer dans des études randomisées de plus grand effectif et sur du plus long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- 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;11:506-514.
- STEYER A, MIČETIĆ-TURK D, FIJAN S. The efficacy of probiotics as antiviral agents for the treatment of rotavirus gastrointestinal infections in children: an updated overview of literature. *Microorganisms*, 2022;10:2392.
- BERNI CANANI R, NOCERINO R, TERRIN G *et al.* Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:580-582.
- BERNI CANANI R, NOCERINO R, TERRIN G *et al.* Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*, 2013;163:771-777.e1.
- NOCERINO R, BEDOGNI G, CARUCCI L *et al.* The impact of formula choice for the management of pediatric cow's milk allergy on the occurrence of other allergic manifestations: the atopic march cohort study. *J Pediatr*, 2021;232:183-191.e3.
- SZAJEWSKA H, BERNI CANANI R, DOMELLÖF M *et al.* Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023;76:232-247.
- LAURSEN RP, HOJSK I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*, 2018;177:979-994.
- MAKRGEORGOU A, LEONARDI-BEE J, BATH-HEXTALL FJ *et al.* Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;2018:CD006135.
- TAMAZOUZT S, ADEL-PATIENT K, DESCHILDRE A *et al.* Prevalence of food allergy in France up to 5.5 years of age: results from the elfe cohort. *Nutrients*, 2022;14:1-11.
- SANCHEZ-VALVERDE F, ETAYO V, GIL F *et al.* Factors associated with the development of immune tolerance in children with cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019;179:290-296.
- BERNI CANANI R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G *et al.* Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1906-1913.
- TERESA PA, MARTINS R, CONNOLLY MP *et al.* Cost-effectiveness of infant hypoallergenic formulas to manage cow's milk protein allergy in France. *J Mark Access Heal Policy*, 2022;11:2154418.
- NOCERINO R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G *et al.* Dietary treatment with extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* gg prevents the occurrence of functional gastrointestinal disorders in children with cow's milk allergy. *J Pediatr*, 2019;213:137-142.e2.
- LEMOINE G, BENOIST ont déclaré les liens d'intérêts suivants: Nutricia, Mead Johnson, Modilac. P. TOUNIAN a déclaré les liens d'intérêts suivants: Danone, Mead-Johnson, Nestlé, Novalac/Ménarini, SILL, Sodilac.