Revues générales

Prescriptions des probiotiques : les bonnes et mauvaises indications

RÉSUMÉ : Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent conférer des bénéfices pour la santé quand ils sont consommés en quantités adéquates. Grâce à une supplémentation en probiotiques, on espère rééquilibrer le microbiote considéré comme défaillant et observer une amélioration des symptômes du patient. Les effets cliniques sont souvent espèce-, voire souche-dépendants. Les recommandations d'experts sont en faveur de certaines souches de probiotiques dans les coliques du nourrisson allaité, la gastroentérite aiguë de l'enfant, la diarrhée associée aux antibiotiques, les douleurs abdominales fonctionnelles, en traitement adjuvant de l'antibiothérapie de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, et en prévention de l'entérocolite ulcéronécrosante chez les prématurés. Bien que certaines études aient démontré des résultats intéressants pour améliorer les paramètres biologiques ou les symptômes dans la stéatose hépatique, la dermatite atopique ou la rhinite allergique, par exemple, il n'existe pas de recommandations en faveur des probiotiques dans ces indications à ce jour.

A. LEMOINE
Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent conférer des bénéfices pour la santé quand ils sont consommés en quantités adéquates. Les probiotiques peuvent avoir des effets différents en fonction des genres bactériens, voire en fonction de chaque souche. Le microbiote intestinal est à la fois assez similaire entre les individus d'une même population, et en même temps propre à chaque individu. Le microbiote est dynamique et peut se modifier en fonction de divers facteurs et événements de vie (ex : alimentation, médicaments, stress…) [1]. Le microbiote est de plus en plus étudié car on sait l'importance du microbiote pour le développement de l'immunité de l'hôte, pour la synthèse de micronutriments essentiels, et pour la digestion de nutriments complexes [2]. Une dysbiose intestinale, à savoir un microbiote différent par sa composition (richesse, diversité, population) ou ses fonctions (métabolites, microbiome), est souvent observée en situation pathologique, comparativement à des individus sains [1]. Grâce à une supplémentation en probiotiques, on espère rééquilibrer le microbiote considéré comme défaillant et observer une amélioration des symptômes chez le patient.

Afin de savoir quel(s) probiotique(s) conseiller dans quelle(s) indication(s), cet article résume les méta-analyses parues au cours des 2 dernières années et les recommandations des sociétés savantes.

Probiotiques et coliques du nourrisson

D'après une méta-analyse réalisée à partir de treize essais cliniques contrôlés randomisés (tous en double aveugle sauf un), les probiotiques, toutes souches confondues, permettent de diminuer de 51 min la durée des pleurs

Revues générales

par jour chez les nourrissons de moins de 3 mois (p = 0,001) [3]. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est la souche la plus étudiée (sept études sur treize) et elle est associée à la plus grande réduction du temps de pleurs (–65 minutes, *vs* 41 minutes pour les autres souches). L'effet du traitement est le plus marqué chez les nourrissons exclusivement allaités (–74 minutes, p < 0,001), nés par voie basse (–39 min, p = 0,003) [3]. Les experts de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) recommandent depuis 2023 la souche *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 bactéries par jour pendant 21 jours minimum, niveau de preuve : modéré, grade de recommandation : faible), ou *Bifidobacterium lactis* BB-12 (10^8 bactéries par jour pendant 21-28 jours, niveau de preuve : modéré, grade de recommandation : faible) pour la prise en charge des coliques infantiles chez les nourrissons exclusivement allaités, mais ne se prononcent pas concernant les nourrissons nourris aux préparations infantiles [4].

Probiotiques et gastroentérite aiguë de l'enfant

Afin de diminuer la durée de la diarrhée aiguë, les experts de l'ESPGHAN recommandent l'utilisation des probiotiques suivants pendant 5-7 jours : *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG (LGG) (≥10^{10} bactéries par jour), *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) (250-750 mg/jour), *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 à 4×10^8 bactéries par jour), *L. rhamnosus* 19070-2 + *L. reuteri* DSM 12246 (2×10^{10} bactéries pour chaque souche par jour).

Probiotiques et diarrhée associée aux antibiotiques

Les experts de l'ESPGHAN recommandent des hautes doses de *S. boulardii* (plus de 5×10^{12} bactéries par jour) ou de LGG, à débuter en même temps que l'antibiothérapie (niveau de preuve : modéré, grade de recommandation : élevé) chez les patients à risque de diarrhée associée aux antibiotiques (ex : certaines classes d'antibiotiques, durée de l'antibiothérapie, âge, comorbidité, hospitalisation, antécédents de diarrhée associée aux antibiotiques) [4].

Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux

Toute souche confondue, les probiotiques permettent d'améliorer significativement les douleurs abdominales fonctionnelles chez l'enfant par rapport au placebo (risque relatif RR = 2,18, IC95 % [1,46-3,26], n = 682 patients) [5]. Ces résultats sont confirmés par une revue de la *Cochrane* publiée en 2023, avec un effet global sur le succès du traitement 1,49 fois supérieur à l'effet du placebo (IC95 % : 1,23-1,80) [6]. Les effets significatifs sont observés pour les souches *L. reuteri* (trois études, n = 132 patients sous probiotiques *vs* 127 témoins) et LGG (deux études, n = 123 patients sous probiotiques *vs* 122 témoins), mais pas *B. lactis* [6]. Aucun probiotique ne permet de faire disparaître complètement les douleurs abdominales par rapport au placebo [6]. LGG permet de diminuer la fréquence des épisodes douloureux (différence de –0,57 épisodes par semaine, IC95 % [–0,81 ; –0,33]), mais pas *L. reuteri* [6]. Les experts de l'ESPGHAN recommandent la souche *L. reuteri* DSM 17938 (1 ou 2×10^8 bactéries par jour) pour réduire l'intensité des douleurs abdominales ou le LGG (1 à 3×10^9 bactéries ×2/jour) pour réduire la fréquence et l'intensité des épisodes douloureux (niveau de preuve : modéré, grade de recommandation : faible) [4].

Les experts de l'ESPGHAN ne recommandent pas l'utilisation des probiotiques dans la constipation fonctionnelle de l'enfant, en l'absence de preuves suffisantes à ce jour [4].

Probiotiques et infection à *Helicobacter pylori*

Une méta-analyse (quinze essais cliniques randomisés, n = 2 156 patients pédiatriques) a démontré que *S. boulardii*, en combinaison à l'antibiothérapie triple standard, est plus efficace pour éradiquer *Helicobacter pylori* que l'antibiothérapie seule (87,7 % *vs* 75,9 %, RR = 1,14, IC95 % : 1,10-1,19, p < 0,001). La supplémentation en *S. boulardii* permet également de limiter les effets secondaires de l'antibiothérapie (effet global, diarrhée et constipation, nausée et vomissement, distension abdominale, inconfort épigastrique, perte d'appétit, stomatite) [7]. *S. boulardii* est donc recommandé par l'ESPGHAN comme traitement adjuvant à l'antibiothérapie anti-*Helicobacter pylori* [4].

Probiotiques et obésité, et stéatose hépatique non alcoolique

Une méta-analyse hétérogène (quatre essais cliniques randomisés contrôlés, quatre combinaisons de probiotiques différentes évaluées, durée de traitement de 15 jours à 3 mois) a étudié les effets des probiotiques chez un total de 206 enfants en surpoids ou obèses sans autre maladie associée. Les auteurs ont mis en évidence des effets bénéfiques significatifs en faveur des probiotiques sur les taux de HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, adiponectine, leptine et TNF-alpha comparativement au placebo. Cependant, concernant l'indice de masse corporelle (IMC), la différence était en défaveur des probiotiques (différence moyenne = +0,85 points d'IMC, IC95 % : 0,04-1,66) [8]. La limite de ces études est le manque de recul à long terme sur une pathologie chronique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. À ce jour, il n'y a aucune indication ou recommandation en faveur des probiotiques dans la prise en charge de l'obésité infantile.

La stéatose hépatique non alcoolique, plus fréquente chez les adolescents obèses, a fait l'objet d'une méta-analyse en 2022 (quatre essais cliniques randomisés publiés entre 2011 et 2019, 238 patients pédiatriques inclus, trois combinaisons différentes de probiotiques avec lactobacilles seuls ou associés à des bifidobactéries et *Streptococcus thermophilus*, durée de suivi de 8 à 16 semaines). Dans cette indication, la supplémentation en probiotiques permet de diminuer de manière significative les taux de transaminases, le cholestérol total, les triglycérides, et les mesures échographiques hépatiques, ainsi que les paramètres anthropométriques [9]. Il n'y a pas de recommandation à ce jour dans cette indication.

POINTS FORTS

- Coliques du nourrisson allaité : *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 bactéries par jour pendant 21 jours minimum) ou *B. lactis* BB-12 (10^8 bactéries par jour pendant 21-28 jours).
- Gastroentérite aiguë de l'enfant : LGG (≥10^{10} bactéries par jour) ou *S. boulardii* (250-750 mg/jour) ou *L. reuteri* DSM 17938 (1 × 10^8 à 4 × 10^8 bactéries par jour) ou *L. rhamnosus* 19070-2 + *L. reuteri* DSM 12246 (2 × 10^{10} bactéries pour chaque souche par jour).
- Diarrhée associée aux antibiotiques : *S. boulardii* (plus de 5 × 10^{12} bactéries par jour) ou LGG, à débuter en même temps que l'antibiothérapie.
- Douleur abdominale fonctionnelle : *L. reuteri* DSM 17938 (1 ou 2 × 10^8 bactéries par jour) ou LGG (1 à 3 × 10^9 bactéries × 2/jour).

Probiotiques et entérocolite ulcéronécrosante (ECUN)

Les experts de l'ESPGHAN recommandent l'utilisation de LGG (1 à 6 × 10^9 bactéries par jour) ou de la combinaison de *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12, et *Streptococcus thermophilus* TH-4 (3 à 3,5 × 10^8 pour chaque bactérie) pour la prévention des ECUN chez les prématurés (niveau de preuve : faible, grade de recommandation : faible) [4].

Les experts de l'ESPGHAN ne se prononcent ni en faveur, ni en défaveur de *L. reuteri* DSM 17938 ou la combinaison de *B. bifidum* NCDO 1453 et Lactobacillus acidophilus NCDO 1748, et ne recommandent pas l'utilisation de *B. breve* BBG-001 et *S. boulardii* [4].

Concernant *Enterococcus faecium* qui n'est pas citée dans les recommandations de l'ESPGHAN de 2023, cette bactérie permettrait de diminuer l'incidence des ECUN chez les prématurés (six études controlées randomisées, n = 1 487 patients, RR : 0,31, IC95 % : 0,20-0,50, p < 0,001). Cependant, les études provenaient toutes du même pays (Chine) et ces résultats doivent être confirmés dans d'autres populations [10].

Probiotiques et chirurgie digestive

Une revue de la *Cochrane* a évalué l'effet des probiotiques sur les taux d'infections, la durée d'hospitalisation, le taux de mortalité et l'alimentation chez des nouveau-nés nés à terme, opérés d'une chirurgie gastro-intestinale. Une seule étude avec de petits effectifs a pu être incluse dans l'analyse, avec des effets limités ou insuffisamment pertinents cliniquement (réalimentation 15 heures plus tôt dans le bras probiotique que dans le bras placebo). Cela ne permet pas de recommander en routine les probiotiques dans cette indication [11].

Probiotiques et dénutrition

Un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, a été observé chez les enfants dénutris. Les probiotiques ont alors été proposés comme traitement adjuvant à la renutrition en pédiatrie, avec l'hypothèse qu'ils permettraient une meilleure absorption des nutriments après restauration d'un microbiote plus proche de celui d'enfants sains. D'après les sept études randomisées contrôlées contre placebo (n = 2 115 patients), les probiotiques n'ont pas, ou peu, eu d'effets sur les paramètres anthropométriques [12].

Probiotiques et autres maladies digestives

Les experts de l'ESPGHAN ne se prononcent pas en faveur ou en défaveur de l'utilisation des probiotiques dans la pullulation microbienne grêle, la maladie cœliaque, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en l'absence de preuves suffisantes à ce jour [4].

Probiotiques et atopie

Les experts de l'ESPGHAN considèrent qu'il n'y a pas assez de preuves aujourd'hui pour recommander l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'APLV ou de l'allergie alimentaire en général [13].

Concernant la dermatite atopique (DA), les résultats d'une méta-analyse de l'EAACI ("*European Academy of Allergy & Clinical Immunology*") est en faveur des probiotiques avec un gain de 5,54 points (IC95 % : 2,75-8,33) de

Revues générales

SCORAD dans la DA par rapport au traitement contrôle (20 études, 1 387 patients). Cependant, les probiotiques évalués étaient hétérogènes (*Lactobacillus rhamnosus*, autres souches, seul ou en association, avec ou sans prébiotiques), ne permettant pas d'établir des recommandations claires [14]. À ce jour, les probiotiques ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique dans la DA de l'EADV ("*European Academy of Dermatology and Venereology*").

Dans la rhinite allergique, les probiotiques (*Bifidobacterium*, *S. boulardii*, *Lactobacillus*, *S. thermophilus*, *Bacillus* et *E. faecium*, unique ou en association) permettent de diminuer les symptômes nasaux (RR = 1,2, IC95 % : 1,04-1,40, p = 0,01), améliorent significativement la qualité de vie (fréquence des symptômes et gène), et permettent de diminuer la durée de traitement par cétirizine (–2,9 jours, IC95 % : –4,5 à –1,3, p < 0,001) (méta-analyse à partir de 26 essais cliniques pédiatriques contrôlés randomisés, 2 644 patients) [15].

Il n'y a pas de méta-analyse pédiatrique publiée dans les 2 dernières années sur l'utilisation des probiotiques dans l'asthme. Ils n'apparaissent pas dans les dernières recommandations GINA 2024 (*Global Initiative for Asthma*) pour la prévention et la prise en charge de l'asthme.

Conclusion

Il existe de nombreux probiotiques dont certains ont des bénéfices démontrés pour la santé. À ce jour, les bonnes indications concernent surtout des pathologies aiguës digestives, telles que les gastroentérites aiguës, la diarrhée associée aux antibiotiques, des pathologies transitoires comme les coliques du nourrisson ou chroniques, telles que les douleurs abdominales fonctionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 2019;7:14.
2. Wang G, Huang S, Wang Y *et al.* Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cell Mol Life Sci*, 2019;76:3917-3937.
3. Vaz S, Tofoli M, Gomes Avelino M *et al.* Probiotics for infantile colic: Is there evidence beyond doubt. *Acta Paediatr*, 2024;113:170-182.
4. 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.
5. Hua C, Chen YL, Tao QF *et al.* Dietary interventions for pediatric patients with functional abdominal pain disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Pediatr*, 2023;182:2943-2956.
6. Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V *et al.* Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023;2023:CD012849.
7. Liu LH, Han B, Tao J *et al.* The effect of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication in children: a systematic review and meta-analysis of Randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*, 2023;23:878.
8. Li Y, Liu T, Qin L *et al.* Effects of probiotic administration on overweight or obese children: a meta-analysis and systematic review. *J Transl Med*, 2023;21:525.
9. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A *et al.* The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022;75:e31-3.
10. Men G, Wang L, Lu X *et al.* Can Enterococcus faecium prevent NEC in preterm infants?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2023;102:e34787.
11. Trivedi A, Teo E, Walker K. Probiotics for the postoperative management of term neonates after gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024;1:CD012265.
12. Imdad A, Pandit NG, Ehrlich JM *et al.* Probiotic supplementation for promotion of growth in undernourished children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023;77:e84-92.
13. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M *et al.* An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:386-413.
14. Vassilopoulou E, Comotti A, Douladris N *et al.* A systematic review and meta-analysis of nutritional and dietary interventions in randomized controlled trials for skin symptoms in children with atopic dermatitis and without food allergy: An EAACI task force report. *Allergy*, 2024;00:1-17.
15. Wang X, Tan X, Zhou J. Effectiveness and safety of probiotic therapy for pediatric allergic rhinitis management: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2022;162:111300.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : Calmosine, MeadJohnson, Novalac, Nutricia.