

DANS CE NUMÉRO

- Prévention et traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques : résultats d'une méta-analyse
- Prévention de la diarrhée aiguë : résultats d'une méta-analyse
- *Lactobacillus johnsonii* LA1 ne prévient pas les poussées de la maladie de Crohn
- *Lactobacillus rhamnosus* GG et rechutes de rectocolite hémorragique : piste peu concluante
- Un lait fermenté comme adjuvant pour l'éradication de *H. pylori*
- *Lactobacillus casei* préviendrait les candidoses chez l'enfant prématuré
- Utilisation des probiotiques contre des affections gynécologiques
- Un probiotique recombinant pour le traitement et la prévention du choléra

Cette lettre de veille sur les bactéries lactiques est une production de la mission scientifique de

SYNDIFRAIS

Directeur de la publication
Bernard Cochin (Syndifrais)

Coordinateur scientifique
Denis Mater

Comité de lecture

la Mission scientifique Syndifrais
Jean Louis Bresson (Hôpital des enfants malades, Paris), Nadine Cerf-Bensussan (Hôpital Necker, Paris), Jean Fioramonti (INRA, Toulouse), Robert Ducluzeau (Directeur de recherche INRA), Jean-Marie Eustache (MLC), Irene Lenoir-Wijnkoop (Danone Vitapole), Laure Jolly (Nestlé France), Brigitte Rousseau (Yoplait), Purification Relano (Danone Vitapole)

Veille scientifique
Vanessa Bodot (CERIN)

Éditeur



Responsable de l'information
Eric Labouze (BIO Intelligence Service)

Rédacteur
Lama Moulay (BIO Intelligence Service)

Yaourts & Laites fermentés

Septembre 2006 - Lettre N° 29

Santé • Nutrition • Flore

VEILLE SCIENTIFIQUE . BACTERIES LACTIQUES VIVANTES . PROBIOTIQUES

édito

Rôle des probiotiques et des laits fermentés dans la maturation des défenses du nourrisson

W. Allan Walker, M.D.

Professeur de Nutrition et de Pédiatrie, Harvard Medical School
Directeur du Laboratoire d'Immunologie des Muqueuses, Hôpital Général des Enfants, Massachusetts

Les bifidobactéries et les lactobacilles colonisent massivement le tractus gastro-intestinal humain rapidement dès la naissance, en particulier chez le nouveau-né nourri exclusivement au lait maternel. Ces mêmes bactéries sont retrouvées dans les laits fermentés dont les yaourts. Notre laboratoire s'intéresse depuis longtemps aux mécanismes d'interaction des bactéries commensales participant à la maturation de l'intestin humain (Kalliomaki & Walker 2005).

En utilisant des modèles de cellules intestinales humaines (lignées cellulaires, organes en culture, transplants intestinaux) nous avons montré que l'entérocyte humain immature répond de manière inappropriée à la colonisation bactérienne, notamment par sa réponse immunitaire innée (Yuan & Walker 2004). Les agents pathogènes peuvent adhérer et éventuellement traverser la surface de l'intestin, surface dont les propriétés commandent l'adhésion des bactéries à la paroi intestinale (Nanthakumar *et al.* 2005a). Nous avons également montré que l'entérocyte immature peut développer une réponse inflammatoire excessive (réponse IL-8) après exposition à des stimuli pro-inflammatoires (LPS, IL-1 β).

Notre équipe a également montré que certains des gènes qui régulent la signalisation et la transcription des récepteurs de type toll-like des entérocytes peuvent être sous-exprimés dans l'entérocyte immature, aboutissant à une réponse inflammatoire excessive (Claud *et al.* 2004). L'usage des probiotiques dans le traitement ou la prévention des diarrhées infectieuses et de l'entérocite nécrosante, nous a incité à étudier leurs effets sur les mécanismes de cette affection (Nanthakumar *et al.* 2005b).

Des données récentes, non publiées, suggèrent que des extraits de lactobacilles ou de bifidobactéries peuvent stimuler la maturation de gènes du développement lorsqu'ils sont sous-exprimés (e.g. I κ B) dans l'entérocyte immature et réduire l'ampleur de la réponse de type IL-8. Ces observations passionnantes suggèrent que les probiotiques et les aliments fermentés peuvent induire la maturation de l'immunité innée au cours du développement de l'intestin du nouveau-né. Des études plus poussées sont nécessaires pour définir les mécanismes par lesquels les probiotiques exercent un effet protecteur vis-à-vis des troubles digestifs du nourrisson.

Claud EC, Lu L, Anton PM, Savidge T, Walker WA, Cherayil BJ (2004). Developmentally-regulated I κ B expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci* 101(19):7404-7408.

Kalliomaki M, Walker WA (2005). Physiologic and pathologic interactions of bacteria with gastrointestinal epithelium. *Gastroenterol Clin North Am* 34(3):383-399.

Nanthakumar NN, Young C, Ko JS, Meng D, Chen J, Buie T, Walker WA (2005a). Glucocorticoid responsiveness in the developing human intestine: possible role in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288(1):G85-G92.

Nanthakumar NN, Dai D, Meng D, Chaudry N, Newburg DS, Walker WA (2005b). Regulation of intestinal ontogeny: effect of glucocorticoids and luminal microbes on galactosyltransferase and terehalase induction in mice. *Glycobiology* 15(3):221-232.

Yuan Q, Walker WA (2004). Innate immunity of the gut: Mucosal defense in health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38(5):463-472.

Prévention et traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques : résultats d'une méta-analyse

L'utilisation de probiotiques dans la perspective de prévenir les diarrhées consécutives à la prise d'antibiotiques et de traiter les infections à *Clostridium difficile* est pour l'instant controversée. Rappelons que les diarrhées associées aux antibiotiques constituent une complication fréquente de la prise de bon nombre d'entre-eux et que les infections à *C. difficile* sont considérées comme une infection nosocomiale favorisée par la prise d'antibiotiques. Une méta-analyse a tenté d'éclairer cette controverse (1).

Sur la période 1977-2005, 180 essais cliniques randomisés, contrôlés, menés en aveugle et publiés dans des journaux à comité de lecture ont été identifiés. Après élimination des études pré-cliniques, d'innocuité, des études de Phase 1, des articles de synthèse, des essais pour lesquels les probiotiques n'étaient pas spécifiés, l'auteur de cette méta-analyse a retenu 31 publica-

tions utiles : 25 concernent les diarrhées provoquées par les antibiotiques (2810 patients au total) et 6 autres les infections à *C. difficile* (354 patients au total). Sur les 31 publications utiles, les données de 25 essais randomisés et contrôlés ont pu être combinés pour procéder à la méta-analyse.

Les résultats globaux indiquent que les probiotiques exerceraient un effet préventif contre les diarrhées associées aux antibiotiques. Cependant, des disparités existent selon la souche, ou le mélange de souches, de probiotique utilisé. Précisément, deux probiotiques utilisés seuls sont indubitablement efficaces: *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG. Il faut dire que pour chacun de ces deux probiotiques 6 essais cliniques étaient disponibles et autorisaient des conclusions robustes alors qu'un total de seulement 6 essais concernait différentes autres souches de probiotiques ; il en

est de même pour les mélanges de souches (7 essais disponibles mais mélanges différents).

Concernant le traitement des infections à *C. difficile*, seul *S. boulardii* semble réduire la récurrence des infections contrairement à *L. rhamnosus* GG, *L. plantarum* 299v et au mélange *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum*.

Cette méta-analyse ne permet pas de conclure quant à l'efficacité des autres souches utilisées, sans pour autant démontrer leur inefficacité. En effet, le nombre d'études analysables reste encore insuffisant pour parvenir à dégager une tendance significative.

1• McFarland LV (2006). Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. Am J Gastroenterol. 101(4):812-822.

Prévention de la diarrhée aiguë : résultats d'une méta-analyse

Une méta-analyse s'est donnée pour objectif d'évaluer la totalité des essais cliniques mettant en avant l'efficacité des probiotiques contre la diarrhée aiguë. Cette évaluation a été effectuée selon différents critères : souche de probiotiques, formulation des probiotiques, âge de la cible et causes de la diarrhée (2).

La stratégie de recherche, appliquée sur une période courant jusqu'en février 2006, a permis d'identifier 690 études potentiellement pertinentes. Au final, 34 publications ont été retenues (4844 patients), celles répondant aux critères d'inclusion imposés. Il s'agit d'études randomisées, contrôlées et menées en aveugle.

Les auteurs ont regroupé les diarrhées aiguës en trois catégories : celle des diarrhées dues aux antibiotiques, celle du voyageur et la troisième catégorie regroupe toutes les diarrhées aiguës aut-

res que celles comprises dans les deux précédentes catégories. L'évaluation selon le type de diarrhée montre que les probiotiques réduisent le risque global de 52% pour la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques (35-65%), de 8% pour la diarrhée du voyageur (6-21%) et de 34% pour les diarrhées aiguës du dernier groupe (8-53%).

Les probiotiques semblent être plus efficaces chez l'enfant que chez l'adulte ; la réduction du risque de diarrhée aiguë est respectivement de 57% (53-71%) et 26% (7-49%).

L'effet protecteur exercé contre les diarrhées de manière générale ne semble pas être significativement différent selon les souches de probiotiques. Qu'il s'agisse des souches les plus fréquemment utilisées dans ces essais, *Lactobacillus rhamnosus* GG (n=10), *Lactobacillus acidophilus* plus *Lactobacillus bulgaricus* (n=7) et

Saccharomyces boulardii (n=5) ou qu'il s'agisse d'autres souches probiotiques utilisées individuellement ou en mélange d'au moins deux souches.

Globalement, il existerait donc une forte présomption en faveur de l'efficacité des probiotiques contre la diarrhée aiguë. Cependant, ces données concernent des patients de pays développés ; les données relatives aux pays en développement et particulièrement celles relatives aux enfants de ces pays, sont insuffisantes pour pouvoir formuler une recommandation globale quant à l'utilisation des probiotiques dans une stratégie de prévention de la diarrhée aiguë.

2• Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE (2006). Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis. 6(6):374-382.

L'utilisation des probiotiques contre les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en particulier pour éviter les rechutes, est aujourd'hui une opportunité thérapeutique séduisante et largement explorée. Cependant, les probiotiques n'ont pas encore fait leurs preuves.

Lactobacillus johnsonii LA1 ne prévient pas les poussées

de la maladie de Crohn

Une équipe française a testé le probiotique *Lactobacillus johnsonii* LA1 chez des patients atteints de la maladie de Crohn (3). Les patients recrutés (n=98) ont tous subi une résection intestinale au cours des 21 jours précédant l'inclusion dans l'étude. De manière aléatoire chacun d'eux a reçu pendant 6 mois soit le probiotique (lyophilisat, 4×10^9 ufc/j) soit un placebo, à l'exclusion de tout autre traitement.

Les paramètres d'évaluation sont d'ordre endoscopique, ils rendent compte de la récurrence de la maladie à 6 mois et évaluent la taille, le nombre, la distribution et le type des lésions iléales et

coliques éventuelles selon une échelle préétablie.

A 6 mois, la récurrence est observée chez 64% (30/47) des patients du groupe témoin et chez 49% (21/43) des patients du groupe traité ($p=0,15$). Le score de distribution des lésions est identique chez les deux groupes. D'un point de vue clinique, 4 patients ayant reçu le placebo ont rechuté contre 3 parmi ceux ayant reçu le probiotique.

Les auteurs de cet essai clinique mené en double aveugle concluent à l'inefficacité de *L. johnsonii* LA1 dans la prévention des rechutes de la maladie de

Crohn. Ces résultats très clairs issus d'un protocole expérimental rigoureux semblent rejeter définitivement *L. johnsonii* LA1 en tant que candidat au traitement de la maladie de Crohn.

3• Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadot G, Soule JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S, Mary JY (2006). Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. Gut. 55(6):842-847.

Lactobacillus rhamnosus GG et rechutes de rectocolite hémorragique :

piste peu concluante

Des adultes (n=187) atteints de rectocolite hémorragique en phase quiescente ont reçu pendant 1 an aléatoirement un des trois traitements suivants : le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG (18×10^9 ufc/j), la mésalazine*, le probiotique plus la mésalazine (4).

Les paramètres primaires observés concernent la mesure du nombre de rechutes et les paramètres secondaires reposent sur l'évaluation des scores endoscopiques et histologiques et sur la mesure de l'intervalle de temps entre deux rechutes (rechute avant inclusion dans l'étude et rechute au cours de l'étude) en guise d'indice d'efficacité des traitements.

Un intervalle de moins de 3 mois entre deux rechutes a été constaté chez 26% des patients recevant le probiotique seul ou chez ceux recevant la mésalazine et de 25% chez ceux recevant le traitement combiné.

Les pourcentages de sujets toujours en phase de rémission à 6 et 12 mois sont équivalents entre traitements. Les variations des scores histologiques et endoscopiques à 6 et 12 mois sont également équivalentes d'un groupe à l'autre.

Cet essai clinique montre donc que le probiotique *L. rhamnosus* GG n'est pas plus efficace que la mésalazine pour prévenir les rechutes de la rectocolite

hémorragique. Ce type d'étude souffre évidemment de l'absence d'un groupe témoin qui recevrait un placebo.

*La mesalazine est un anti-inflammatoire intestinal dérivé de l'acide amino-5 salicylique, utilisé dans le traitement des formes légères à modérées de rectocolite hémorragique.

4• Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2006). Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 23(11):1567-1574.

Cette Lettre scientifique "Yaourts & Laits Fermentés" peut également être consultée sur internet à l'adresse : www.maison-du-lait.com

Un lait fermenté comme adjuvant pour l'éradication de *H. pylori*

Pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*, agent pathogène responsable d'ulcères gastriques, une triple thérapie est aujourd'hui le traitement standard recommandé. Cependant, ce protocole n'est pas totalement efficace et, en conséquence, le recours à des quadruples thérapies est souvent nécessaire. Des lactobacilles et des bifidobactéries ayant montré leur capacité *in vitro* à inhiber le développement de *H. pylori*, sont aujourd'hui activement testés pour leur capacité à éradiquer ce pathogène chez l'homme.

Des chercheurs ont testé la capacité d'un lait fermenté à améliorer l'efficacité d'une quadruple thérapie après échec d'une triple thérapie (5).

138 patients dyspeptiques souffrant d'ulcères duodénaux ou de gastrite et chez lesquels la triple thérapie (inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline + clarithromycine) a échoué à éradiquer l'infection ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été assignés à l'un des deux groupes suivants : l'un reçoit une quadruple thérapie* (groupe témoin), l'autre la quadruple thérapie et le lait fermenté (*Lactobacillus acidophilus* La5 + *Bifidobacterium lactis* Bb12 + les ferments du yaourt (groupe expérimental).

Pour les deux groupes, la quadruple thérapie est administrée pendant une semaine et le groupe testé reçoit auparavant le lait fermenté pendant 4 semaines (total de 4×10^9 ufc/j). Les patients sont soumis au test respiratoire à l'urée ^{13}C ** avant le début de l'étude, durant l'étude, à 6 semaines et à 3 mois de la fin de l'étude. Les patients subissent également des

biopsies de l'estomac afin de tester la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques utilisés en début de protocole.

Les auteurs considèrent que le test respiratoire à l'urée ^{13}C constitue un indicateur du taux d'éradication de *H. pylori*. Pourtant, la mesure de l'apparition de $^{13}\text{CO}_2$ n'est qu'un marqueur qualitatif de la présence de *H. pylori* et ne permet en aucun cas d'en dénombrer la population. L'établissement d'une relation directe entre l'enrichissement du CO_2 expiré et la charge d'*H. pylori* doit par conséquent être considéré comme une extrapolation relativement hasardeuse.

Pour les patients du groupe expérimental, l'enrichissement du CO_2 est significativement diminué au bout de 4 semaines de traitement ($p < 0,0001$) en comparaison à celui qui a été mesuré lors de l'inclusion des patients dans l'étude. Des résultats similaires sont observés dans les cas où la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques a été mesurée. Ces observations conduisent les auteurs à penser que la charge de *H. pylori* a été diminuée. Cette conclusion doit toutefois être prise avec beaucoup de précaution en regard du test respiratoire à l'urée ^{13}C .

Pour les deux groupes, l'enrichissement du CO_2 est également mesuré 6 semaines après l'administration de la quadruple thérapie. Le groupe ayant reçu le lait fermenté présente des diminutions de l'enrichissement du CO_2 plus importantes que le groupe témoin (**analyse en intention de traiter : 85% vs 71,1%, $p < 0,05$; analyse sur protocole : 90,8% vs 76,6%, $p < 0,05$).

Cet essai clinique apporte certains éléments qui laissent penser que la consommation d'un lait fermenté pourrait contribuer à l'éradication de *H. pylori* et permettrait d'améliorer l'efficacité d'une quadruple thérapie. Si cette approche mérite confirmation quant à son efficacité, elle présente l'avantage de ne pas entraîner de surcoût significatif au traitement. Par ailleurs, la possibilité de mettre en œuvre un produit alimentaire de consommation courante pour traiter cette pathologie apporte une certaine garantie d'innocuité.

*La quadruple thérapie consiste en l'administration d'amoxicilline, de métronidazole, d'oméprazole et de sous-citrate de bismuth.

**Le test respiratoire à l'urée ^{13}C est une technique non invasive qui permet de détecter la présence de la bactérie *H. pylori*. Il consiste à faire absorber au patient une quantité d'urée marquée au carbone-13 et à mesurer après 30 minutes l'enrichissement en ^{13}C du dioxyde de carbone expiré. L'apparition de $^{13}\text{CO}_2$ résulte de la transformation de l'urée ^{13}C par l'uréase particulièrement active de *H. pylori*.

***Analyse en intention de traiter (intention to treat analysis) : tous les sujets inclus dans l'essai sont analysés, qu'ils aient ou non correctement suivi l'essai clinique. C'est cette procédure d'analyse qui normalement s'impose. Dans ce cas la différence entre groupes expérimental et témoin est modeste. Analyse sur protocole (per protocol analysis) : seuls les sujets ayant suivi correctement et complètement le protocole d'étude font l'objet de l'analyse finale de l'essai.

5• Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, Wang ST, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ (2006). Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr*. 83(4):864-869.

Lactobacillus casei préviendrait les candidoses chez l'enfant prématuré

Les espèces *Candida* sont à compter parmi la troisième cause d'infection chez l'enfant prématuré ; les candidoses sont responsables de morbidité, d'interférence avec le développement du système nerveux, voire de mortalité.

Une étude clinique menée en Italie, incluant 80 enfants prématurés (poids $\leq 1,5\text{kg}$), s'est donnée pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un probiotique à prévenir les candidoses intestinales (6). Dès les 3 premiers jours de vie, les enfants ont reçu soit du lait de femme seul (maternel ou d'autres donneurs) soit du lait de femme contenant le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG à raison de 6×10^9 ufc/j. Un tel protocole était appliqué pendant 6 semaines ou jusqu'à la sortie de l'enfant de l'unité de soin. Des prélèvements sont réalisés chaque semaine dans différents sites : oropharynx, selles, estomac et rectum.

Le nombre total de cultures positives (comportant des *Candida*), le nombre moyen de prélèvements positifs par

patient et le nombre moyen de prélèvements positifs obtenus chez les patients infectés sont plus faibles chez le groupe recevant le probiotique que chez ceux du groupe témoin (respectivement $p = 0,009$, $p = 0,005$, $p = 0,005$). Le pourcentage d'enfants colonisés par *Candida* au niveau gastro-intestinal est de 23,1% chez les enfants recevant le probiotique et 48,8% chez les témoins ($p = 0,01$).

Ces résultats indiquent que le probiotique a induit une colonisation moindre du tractus digestif par *Candida*. Ce bénéfice est constaté chez les enfants dont le poids est compris entre 1001 et 1500 g mais n'est pas significatif chez ceux dont le poids est inférieur à 1000 g.

Cette étude clinique semble montrer que la consommation de *L. rhamnosus* GG réduirait de manière significative l'incidence et l'amplitude des candidoses gastro-intestinales chez l'enfant prématuré. A notre connaissance, très peu d'études ont testé les bénéfices de l'utilisation de probiotiques pour ce type de population.

La consommation du probiotique n'ayant entraîné aucun effet délétère, comme le montre la présente étude, autorise à encourager la mise en place de ce type d'essai afin d'asseoir les résultats. Cependant, il est à noter que les auteurs ne précisent pas si les laits administrés sont des laits de femme frais ou provenant d'une banque de lait et donc réfrigérés. La qualité des laits pourrait en effet avoir un impact sur l'incidence des candidoses. Des précisions sur l'origine des laits utilisés semblent donc nécessaires avant que les probiotiques puissent être rendus véritablement responsables du bénéfice démontré.

6• Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, Latino MA, Gomirato G (2006). Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*. 42(12):1735-1742.

Utilisation des probiotiques contre des affections gynécologiques

Une étude dirigée par le professeur Gregor Reid a testé la capacité des souches *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 à guérir un type de vaginite (vaginose bactérienne) chez des femmes du Niger (7).

125 femmes (18-44 ans) atteintes de ce type de vaginite ont été traitées au métronidazole du jour 1 au jour 7 puis réparties en deux groupes, l'un recevant les probiotiques *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 (2×10^9 ufc/j de chaque bactérie) et l'autre groupe un placebo du jour 1 au jour 30. La guérison est déclarée au 30^{ème} jour de traitement si les symptômes cliniques ont disparus, si le test de Nugent est normal et si le test de la sialidase est négatif.

Seules 106 femmes se sont présentées au 30^{ème} jour pour les tests de contrôle, 88%

de celles qui ont bénéficié des probiotiques ont été guéries contre 40% de celles qui ont été traitées uniquement par l'antibiotique ($p < 0,001$). Parmi les femmes du groupe probiotique qui n'ont pas été déclarées guéries (12%) aucune ne souffrait de vaginite mais toutes présentaient un état intermédiaire vers la guérison (présence d'irritations et scores intermédiaires pour les tests de Nugent et de la sialidase). En revanche, pour les femmes du groupe témoin non guéries (60%) la vaginite avait persisté pour moitié d'entre elles, l'autre moitié se situant dans un état intermédiaire.

Les résultats de cet essai clinique randomisé, contrôlé par un placebo et mené en double aveugle ouvrent la perspective d'utiliser des probiotiques comme adjuvant pour le traitement antibiotique de certains types de vaginites (vaginose

bactérienne). Selon les auteurs, l'inclusion des probiotiques *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 dans la stratégie de traitement est pertinente vis-à-vis de la cible étudiée car elle s'adapte à la difficulté d'accès aux médicaments dans certaines régions d'Afrique (faible coût, possibilité de lyophilisation des probiotiques ne nécessitant pas de réfrigération).

7• Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G (2006). Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect.* 8(6):1450-1454.

Un probiotique recombinant pour le traitement et la prévention

du choléra

Le choléra est une maladie diarrhéique due au bacille *Vibrio cholerae*. Selon l'OMS, la planète subit actuellement la 7^{ème} pandémie de choléra. Cette maladie représente encore aujourd'hui une menace et l'absence de vaccin protégeant à long terme contre ce fléau rend indispensable la mise au point de vaccins ou de méthodes prophylactiques.

Dans ce sens, une équipe australienne a développé une nouvelle stratégie fondée sur la construction de probiotiques porteurs, à leur surface, de molécules mimant les récepteurs naturels de l'hôte des toxines cholériques (8). L'idée étant que les toxines, se fixant sur les probiotiques recombinants, n'atteignent pas leurs cibles naturelles (les cellules de l'hôte) et en conséquence n'induisent pas les effets néfastes.

Pour rappel, le vibron cholérique colonise l'intestin grêle et libère des toxines qui se fixent aux cellules intestinales de l'hôte en se liant aux gangliosides GM1

présents à la surface cellulaire. A l'étape suivante, la toxine est internalisée dans la cellule hôte où elle déclenche une cascade de réactions induisant la perturbation du transport ionique et aboutissant à une diarrhée aiguë et à un déséquilibre des électrolytes, signes fatals de l'atteinte cholérique.

Eviter l'internalisation de la toxine cholérique par les cellules pourrait prévenir le développement de l'infection et/ou aider au rétablissement. Les chercheurs ont donc construit une souche d'*E. coli* CWG308 non pathogène et recombinante. Cette bactérie exprime à sa surface des molécules chimères mimant les gangliosides GM1.

Les tests réalisés *in vitro* indiquent que la bactérie recombinante est capable de fixer de fortes quantités de toxines cholériques. En effet, la bactérie est capable d'adsorber plus de 5% de son poids en toxines. Les tests menés *in vivo* prouvent que la bactérie recombinante pro-

tège les jeunes souris contre l'infection par le vibron cholérique même lorsqu'elle est administrée (par voie orogastrique) après développement de l'infection. Ainsi, 100% des souris survivent lorsque le traitement par la bactérie recombinante est réalisé une heure après l'infection par le vibron ; sans traitement, le taux de survie est seulement de 1% ($p < 10^{-5}$).

Cette étude montre que cette stratégie de construction d'un probiotique recombinant est efficace en terme prophylactique pour le traitement du choléra. Elle ouvre une nouvelle piste d'exploitation des probiotiques, non pour leurs effets directs sur la santé mais comme vecteurs de promotion de la santé.

8• Focareta A, Paton JC, Morona R, Cook J, Paton AW (2006). A recombinant probiotic for treatment and prevention of cholera. *Gastroenterology.* 130(6):1688-1695.

- 9• Blaut M, Marteau P, Miller GD, Antoine JM (2006). Probiotics and the Intestinal Microflora: What Impact on the Immune System, Infections and Aging? *Curr Nutr Food Sci.* 2(1):79-95.
- 10• Camilleri M (2006). Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol.* 40(3):264-269.
- 11• Choi SS, Kim Y, Han KS, You S, Oh S, Kim SH (2006). Effects of *Lactobacillus* strains on cancer cell proliferation and oxidative stress in vitro. *Lett Appl Microbiol.* 42(5):452-458.
- 12• De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I (2006). Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett.* 259(1):89-96.
- 13• Drouault-Holowacz S, Foligne B, Dennin V, Goudercourt D, Terpend K, Burckel A, Pot B (2006). Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolerance: In vitro and in vivo considerations. *Clin Nutr.* 2006 May 12; [Epub ahead of print].
- 14• El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, Juvonen RO, Salminen SJ, Poussa T, Mykkanen HM (2006). Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr.* 83(5):1199-1203.
- 15• Ewaschuk JB, Walker JW, Diaz H, Madsen KL (2006). Bioproduction of conjugated linoleic Acid by probiotic bacteria occurs in vitro and in vivo in mice. *J Nutr.* 136(6):1483-1487.
- 16• Gilman J, Cashman KD (2006). The effect of probiotic bacteria on transepithelial calcium transport and calcium uptake in human intestinal-like Caco-2 cells. *Curr Issues Intest Microbiol.* 7(1):1-5.
- 17• Gueimonde M, Kalliomaki M, Isolauri E, Salminen S (2006). Probiotic Intervention in Neonates-Will Permanent Colonization Emerge? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 42(5):604-606.
- 18• Guitard J, Menotti J, Desveaux A, Alimardani P, Porcher R, Derouin F, Kapel N (2006). Experimental study of the effects of probiotics on *Cryptosporidium parvum* infection in neonatal rats. *Parasitol Res.* 99(5):522-527.
- 19• Hutt P, Shchepetova J, Loivukene K, Kullisaar T, Mikelsaar M (2006). Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol.* 100(6):1324-1332.
- 20• Joosten H, Bidlas E, Garofalo N (2006). Salmonella detection in probiotic products. *Int J Food Microbiol.* 110(1):104-107.
- 21• Kwak C, Jeong BC, Ku JH, Kim HH, Lee JJ, Huh CS, Baek YJ, Lee SE (2006). Prevention of nephrolithiasis by *Lactobacillus* in stone-forming rats: a preliminary study. *Urol Res.* 34(4):265-270.
- 22• Larsen CN, Nielsen S, Kaestel P, Brockmann E, Bennedsen M, Christensen HR, Eskesen DC, Jacobsen BL, Michaelsen KF (2006). Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* CRL-341 in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2006 May 24; [Epub ahead of print].
- 23• Leblanc JG, Rutten G, Bruinenberg P, Sesma F, de Giori GS, Smid EJ (2006). A novel dairy product fermented with *Propionibacterium freudenreichii* improves the riboflavin status of deficient rats. *Nutrition.* 22(6):645-651.
- 24• Ma YL, Guo T, Xu ZR, You P, Ma JF (2006). Effect of *Lactobacillus* isolates on the adhesion of pathogens to chicken intestinal mucus in vitro. *Lett Appl Microbiol.* 42(4):369-374.
- 25• Masco L, Van Hoorde K, De Brandt E, Swings J, Huys G (2006). Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium* strains from humans, animals and probiotic products. *J Antimicrob Chemother.* 58(1):85-94.
- 26• Meyer AL, Micksche M, Herbacek I, Elmadafa I (2006). Daily intake of probiotic as well as conventional yogurt has a stimulating effect on cellular immunity in young healthy women. *Ann Nutr Metab.* 50(3):282-289.
- 27• Paton AW, Morona R, Paton JC (2006). Designer probiotics for prevention of enteric infections. *Nat Rev Microbiol.* 4(3):193-200.
- 28• Portugal LR, Goncalves JL, Fernandes LR, Silva HP, Arantes RM, Nicoli JR, Vieira LQ, Alvarez-Leite JI (2006). Effect of *Lactobacillus delbrueckii* on cholesterol metabolism in germ-free mice and on atherogenesis in apolipoprotein E knock-out mice. *Braz J Med Biol Res.* 39(5):629-635.
- 29• Prantera C (2006). Probiotics for Crohn's disease: what have we learned? *Gut.* 55(6):757-759.
- 30• Rioux KP, Fedorak RN (2006). Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 40(3):260-263.
- 31• Schroeder B, Duncker S, Barth S, Bauerfeind R, Gruber AD, Deppenmeier S, Breves G (2006). Preventive Effects of the Probiotic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917 on Acute Secretory Diarrhea in a Pig Model of Intestinal Infection. *Dig Dis Sci.* 51(4):724-731.
- 32• Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J (2006). Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitised children? *Clin Exp Allergy.* 36(5):629-633.
- 33• Taranto MP, Perez-Martinez G, Font de Valdez G (2006). Effect of bile acid on the cell membrane functionality of lactic acid bacteria for oral administration. *Res Microbiol.* 157(8):720-725.
- 34• Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W (2006). Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in Preventing Recurrence of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon: A Prospective, Randomized, Open-label Study. *J Clin Gastroenterol.* 40(4):312-316.
- 35• Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S, Avnstroem S, Rasmussen SN, Rumessen JJ (2006). Probiotic Treatment of Collagenous Colitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial With *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *Inflamm Bowel Dis.* 12(5):395-401.
- 36• Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Iwatsuki K, Kokubo S, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T (2006). Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BBS36 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):86-93.
- 37• Zareie M, Johnson-Henry KC, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM, Soderholm JD, Perdue MH, Sherman PM (2006). Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006 Apr 25; [Epub ahead of print].

Si vous souhaitez vous abonner, adressez vos coordonnées
(Nom, Société, Fonction, Adresse postale, E-mail et Téléphone) à :

SYNDIFRAIS

42 rue de Châteaudun • 75314 Paris Cedex 9
Tél. : 01 49 70 72 30 • Fax : 01 42 80 63 90
e.mail : syndifrais@syndifrais-syndilait.org