



20^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire

PROBIOTIQUES ET PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Marc Bellaïche
Robert Cohen

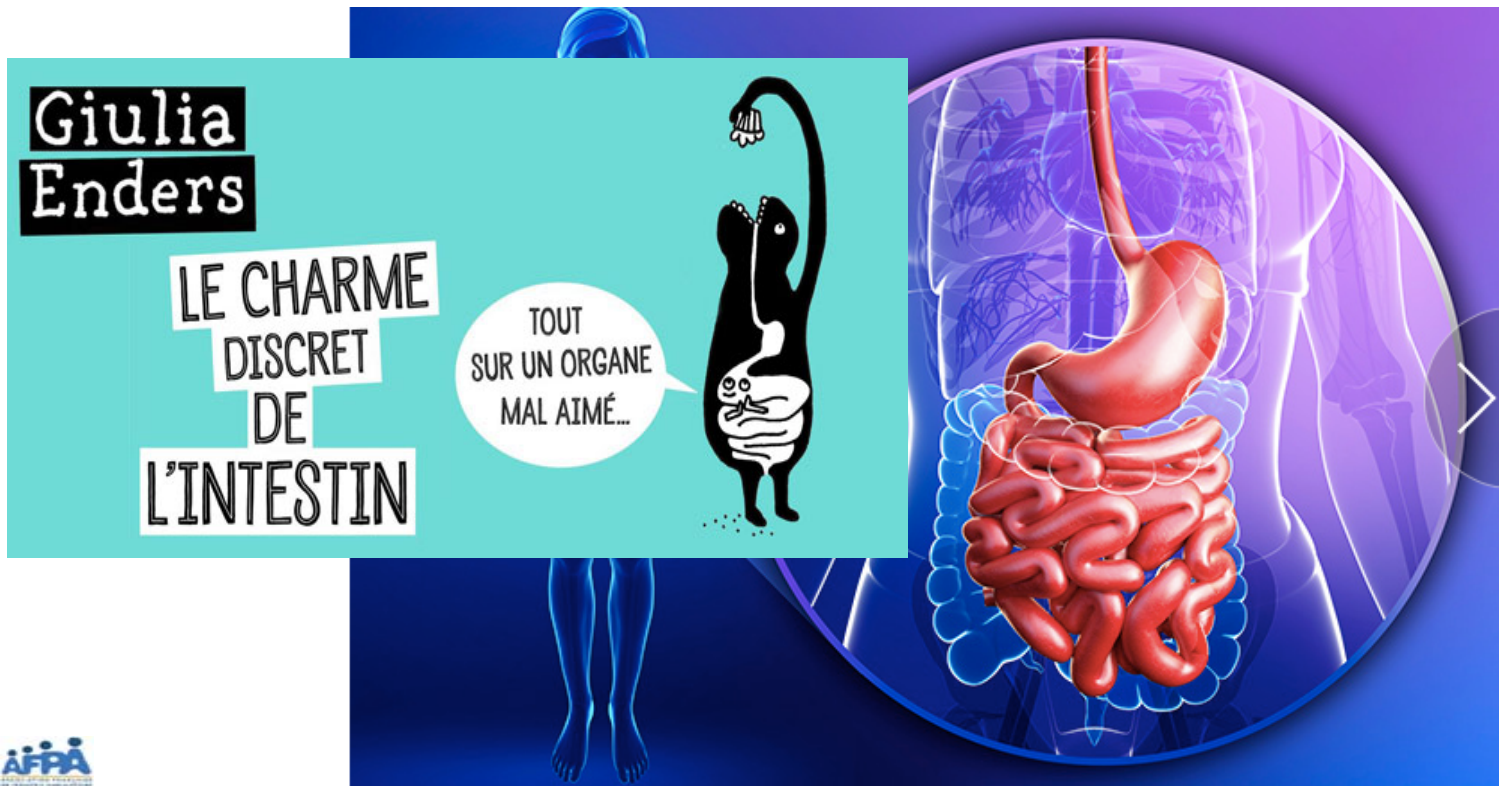
Arthur 15 mois, non vacciné contre le rotavirus, présente depuis 24 heures, diarrhée (10 selles / J) et vomissements.
Vous lui prescrivez une réhydratation orale.
Prescrivez-vous en même temps des probiotiques ?

-  Jamais
-  Parfois
-  Souvent
-  Toujours

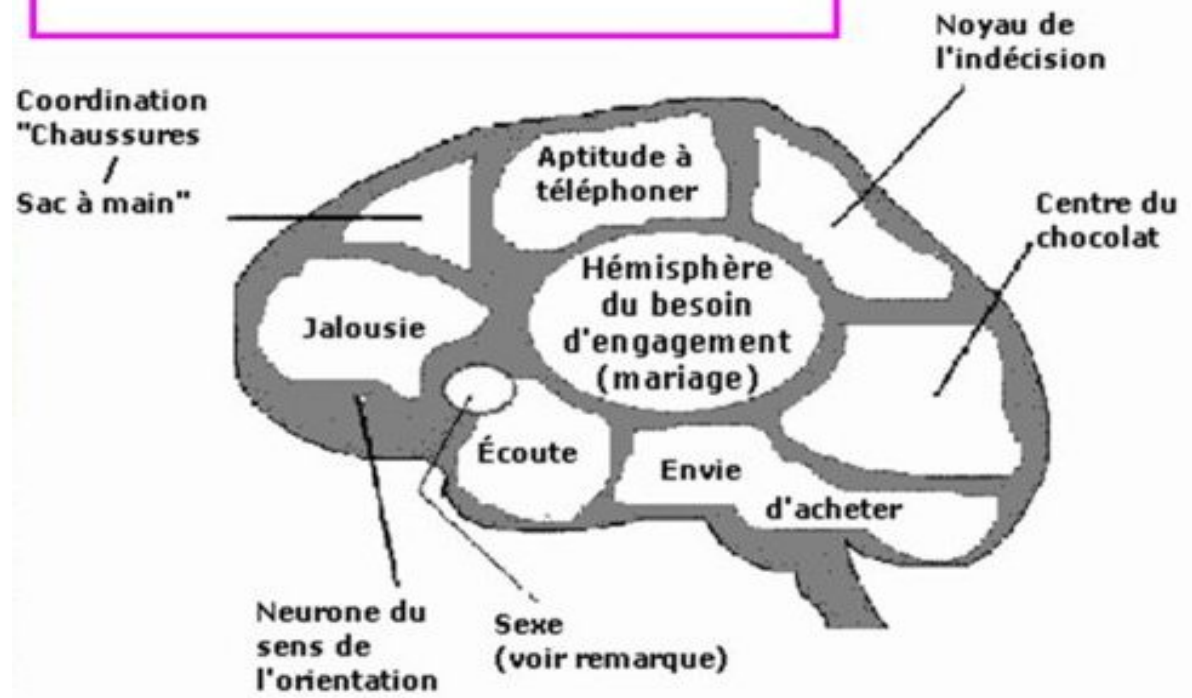


Beaucoup de promesses...

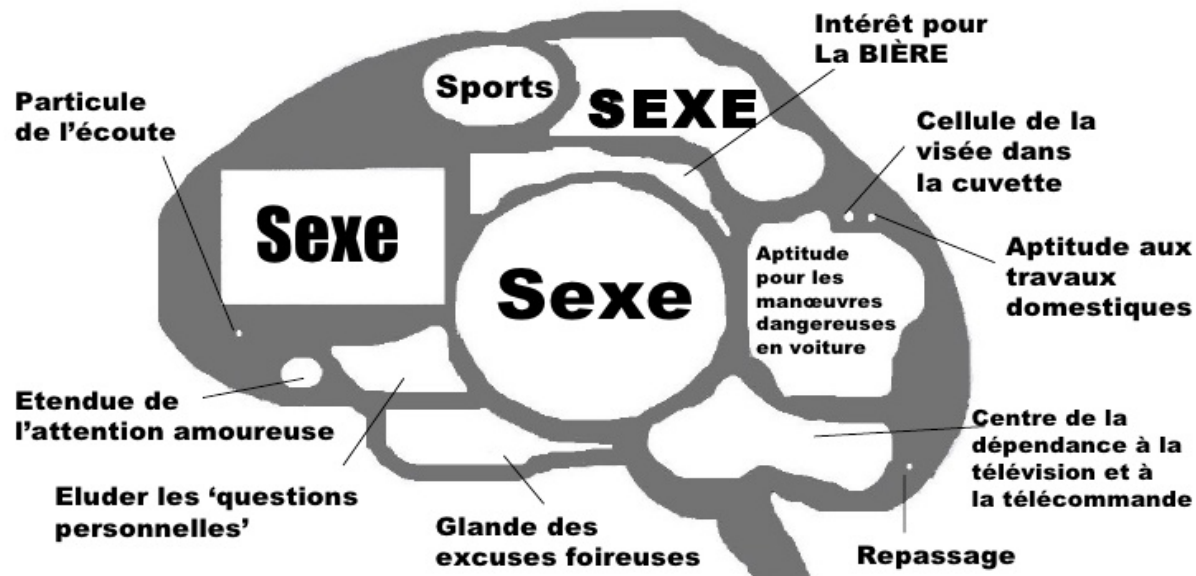
Quelques résultats



Femmes

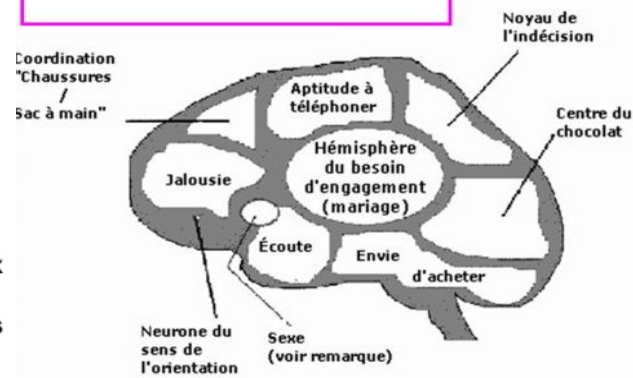


Le cerveau masculin



Remarque : La glande « entendre les enfants pleurer au milieu de la nuit » n'est pas montrée en raison de sa petite taille. Elle doit être observée au microscope.....

Femmes

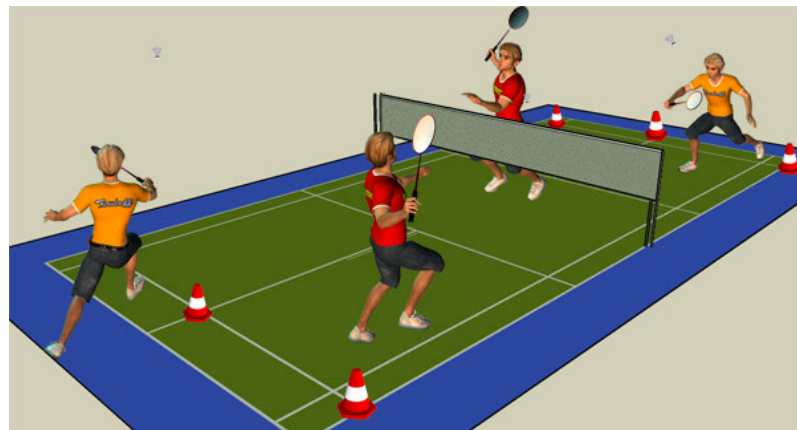




39 000 milliards de bactéries

100 fois plus que d'étoiles
dans la voie lactée

Sender et al Cell. 2016 Jan 28;164(3):337-40



83 m²

Surface d' échange de l' intestin :
terrain de badminton

Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2014; 49: 681–689

From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics

Lynne V. McFarland

Department of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle

History of Probiotics



Clinical Infectious Diseases 2015;60(S2):S85–90

Papa, je peux manger ce yaourt...ou
il est pourrimé ?

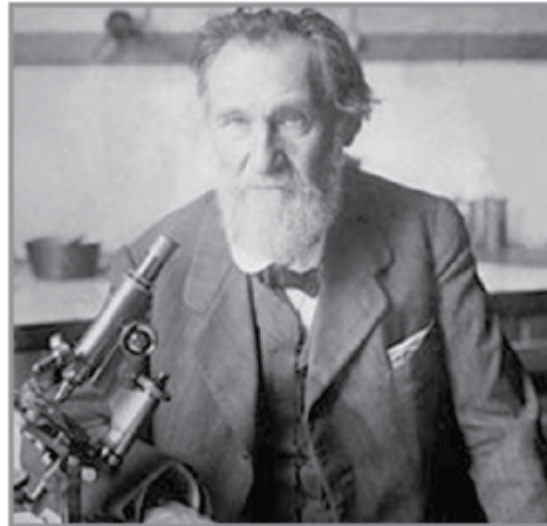
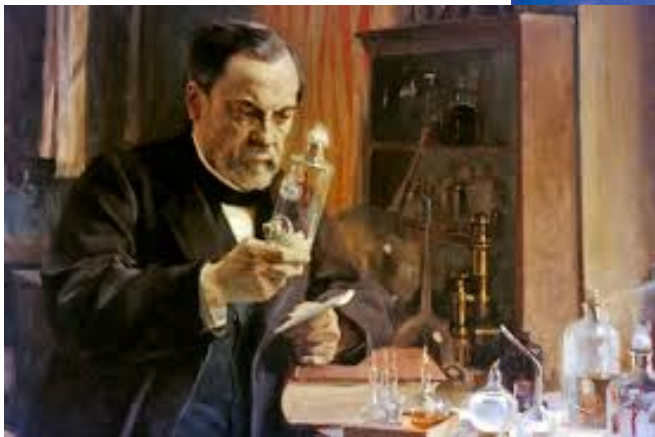
Jean, 5 ans

From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics

Lynne V. McFarland

Department of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle

History of Probiotics



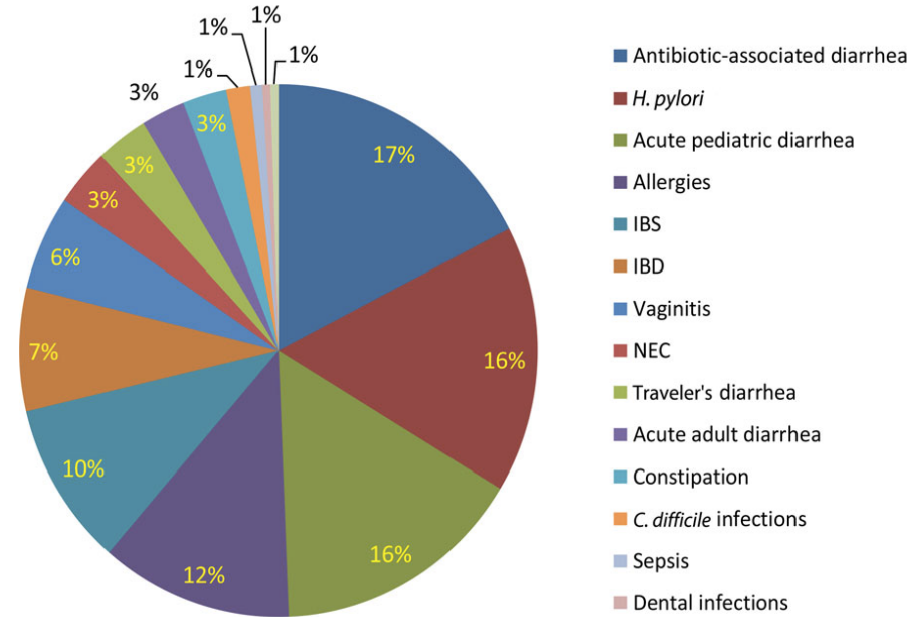
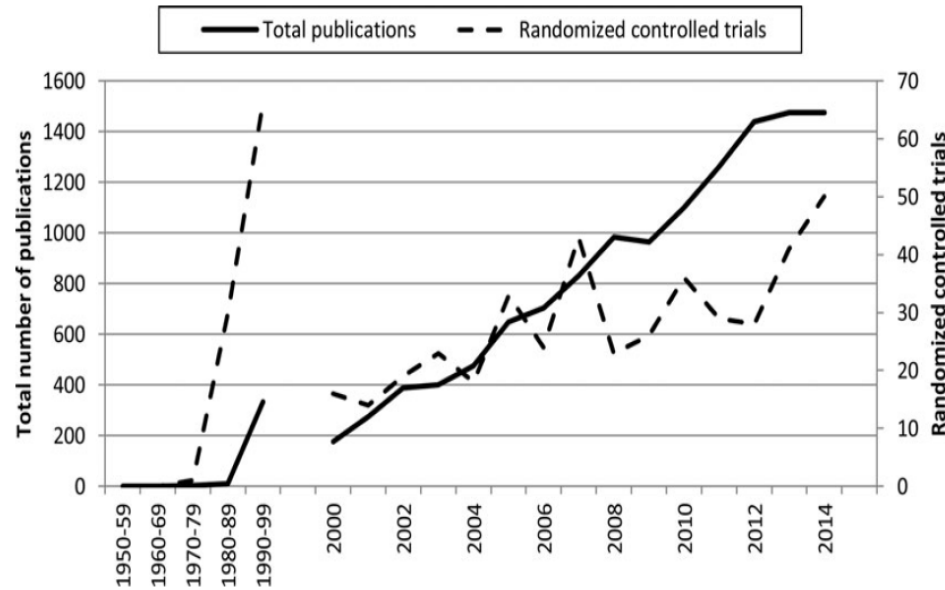
Elie Metchnikoff, 1905



From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics

Lynne V. McFarland

History of Probiotics • CID 2015:60 (Suppl 2) • S85



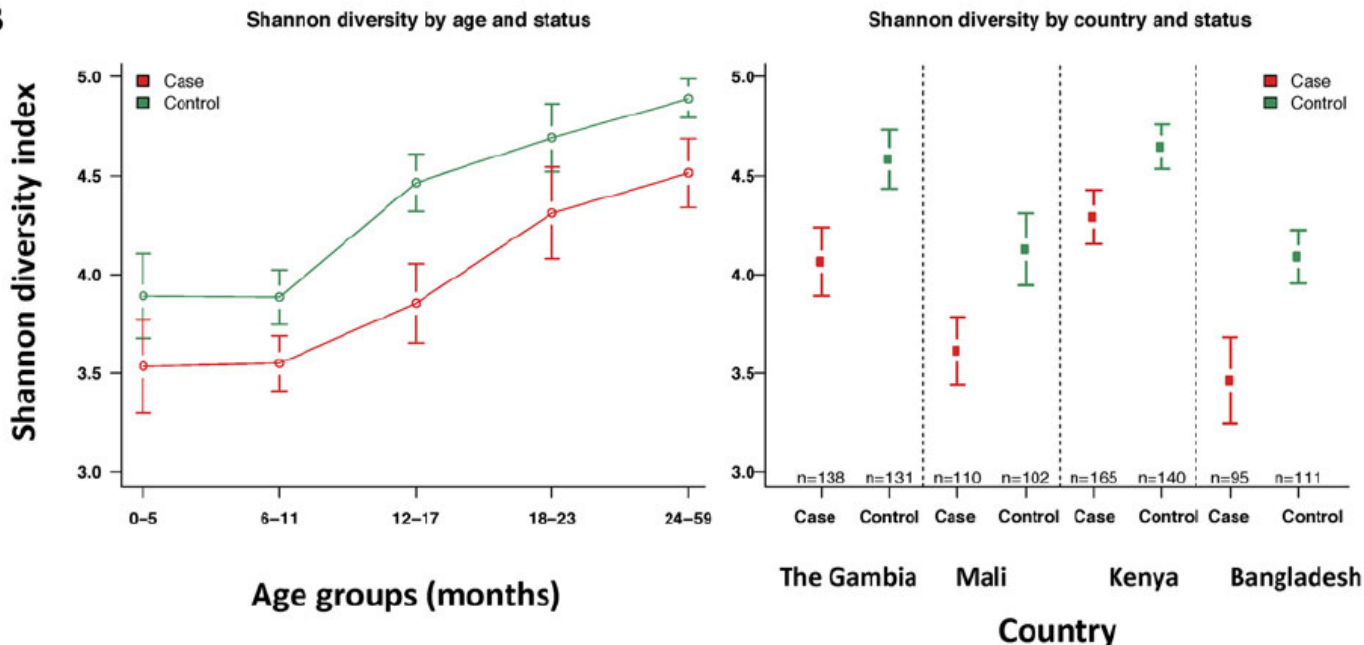
Probiotiques dans les infections pédiatriques

	Prévention	Traitement
Infections gastro-intestinales		
• Diarrhée post-antibiotiques	++	+
• Diarrhée infectieuse	++	++
• Diarrhée du voyageur	+	?
• Clostridium difficile	+	?
Infections respiratoires hautes et basses	+	-
Affections néonatales		
• Entérocolite ulcéro-nécrosante	++	-
• Infections néonatales	++	-
Eczéma atopique	+	+
++ Preuves d'efficacité / + Efficacité douteuse / - Pas d'efficacité / ? Pas d'étude		



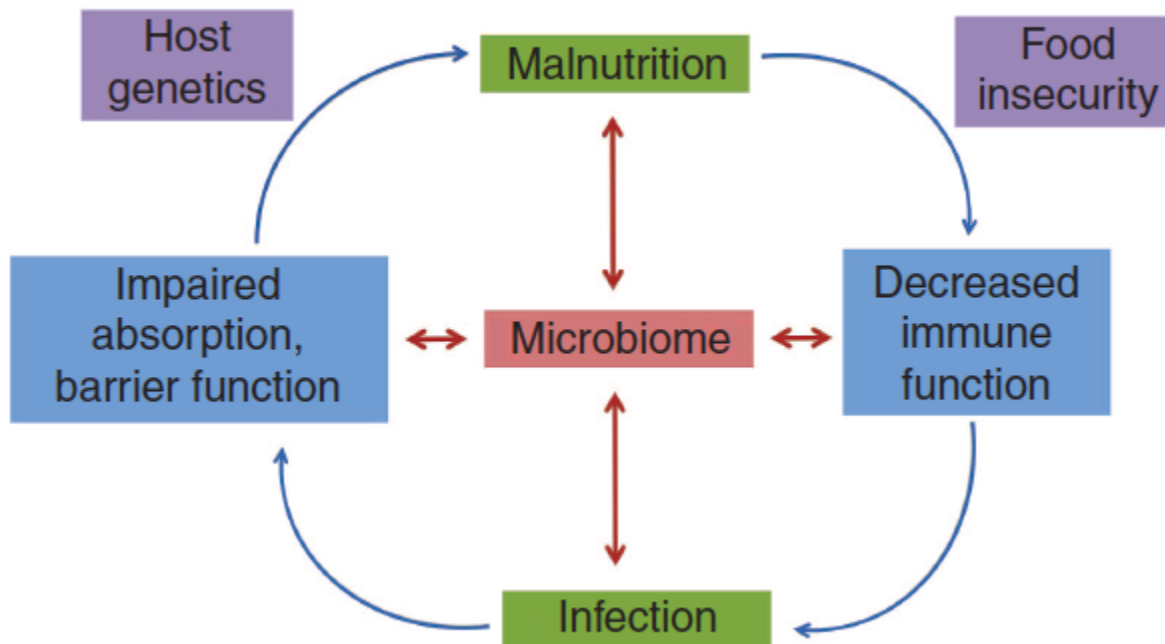
Que se passe-t-il en cas de diarrhée aigüe infectieuse ?

Perturbation du microbiote en cas de GEA

B

Pop et al. Genome Biology 2014, 15:R76

Le cercle vicieux



Peut-on « reverser » le phénomène ?

Autrement dit le traitement des GE de l'enfant
doit-il comporter des probiotiques ?

- Quels critères doivent être améliorés
 - Débit des selles (OMS)
 - Nombre de selles
 - Durée moyenne de la diarrhée
 - Nombre de selles à J3
 - Hospitalisation
 - Décès



2010

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF

Study or subgroup	Favours experimental		Control		Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Basu 2007	323	1632 (50.4)	323	158.4 (55.2)		31 %	4.80 [-3.35, 12.95]
Basu 2009	186	1229 (77.8)	185	173.5 (30.5)	++	32 %	-50.60 [-56.54, -44.66]
Boudras 2001	56	441 (33.7)	56	61.7 (35.6)	---	3.0 %	-17.60 [-30.44, -4.76]
Canani 2007	100	78.5 (35.52)	92	115.5 (23.53)	++	3.1 %	-37.00 [-45.46, -28.54]
Chen 2010	150	601 (31.7)	143	86.3 (37.6)	++	32 %	-26.20 [-34.18, -18.22]
Costa-Ribeiro 2003	61	383 (37.8)	63	39.1 (46)	---	32 %	-0.80 [-2.28, 0.68]
Guardalini 2000	147	583 (27.6)	140	71.9 (35.8)	---	32 %	-13.60 [-21.02, -6.18]
Guarino 1997	52	76.8 (34.61)	48	141.6 (33.26)	---	3.0 %	-64.80 [-78.10, -51.50]

Total (95% CI)

2289

2266



100.0 % -24.76 [-33.61, -15.91]

Heterogeneity: $\tau^2 = 630.48$; $\chi^2 = 1169.13$, $df = 34$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$ Test for overall effect: $Z = 5.48$ ($P < 0.00001$)

-100 -50 0 50 100

Favours experimental Favours control

Pant 1996	14	45.6 (14.9)	12	79.2 (55.2)		23 %	-33.60 [-65.73, -1.47]
Ritchie 2010	33	52.4 (49.8)	31	51.2 (42.4)		27 %	1.20 [-21.42, 23.82]
Rosenfeldt 2002a	30	81.5 (37.3)	39	101.1 (47.6)		2.8 %	-19.60 [-39.63, 0.43]
Rosenfeldt 2002b	24	75.9 (39.7)	19	115.7 (85)		1.9 %	-39.80 [-81.19, 1.59]
Sankar 2005	115	90.4 (45)	115	94.2 (43.3)		3.1 %	-3.80 [-15.21, 7.61]
Shomikova 1997a	59	648 (52.8)	64	91.2 (67.2)		27 %	-26.40 [-47.67, -5.13]
Shomikova 1997b	21	36 (26.4)	25	60 (36)		2.8 %	-24.00 [-42.07, -5.93]
Shomikova 1997c	19	40.8 (38.4)	21	69.6 (55.2)		2.4 %	-28.80 [-58.05, 0.45]
Simakachon 2000	37	43.4 (25.9)	36	57 (36.3)		3.0 %	-13.60 [-28.10, 0.90]
Sugita 1994	16	91.2 (36)	11	127.2 (40.8)		2.4 %	-36.00 [-65.87, -6.13]
Szymanski 2006	46	836 (55.6)	41	96 (71.5)		2.5 %	-12.40 [-39.55, 14.75]
Teran 2009	25	57.1 (25.4)	25	74.6 (26.6)		3.0 %	-17.50 [-31.92, -3.08]
Vilarnet 2007	35	112.8 (46.56)	37	147.8 (76.8)		2.4 %	-35.00 [-64.16, -5.84]
Vivakalin 2006	36	38.4 (16.8)	35	69.6 (40.8)		3.0 %	-31.20 [-45.79, -16.61]

Total (95% CI) 2289 2266 100.0 % -24.76 [-33.61, -15.91]

Heterogeneity: $\tau^2 = 630.48$; $\chi^2 = 1169.13$, $df = 34$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$ Test for overall effect: $Z = 5.48$ ($P < 0.00001$)

-100 -50 0 50 100

Favours experimental Favours control

REVIEW

Open Access

Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children

Jennifer A Applegate, Christa L Fischer Walker*, Ramya Ambikapathi, Robert E Black

Possible outcome measures

MORTALITY

Diarrhea or all cause mortality - Not measured

SERIOUS MORBIDITY

Diarrhea hospitalizations (n=2; 20 events) – No effect

MILD / MODERATE MORBIDITY

Diarrhea duration for all probiotics (n=6; 1164 events) – Low quality
(14.0% reduction; 95% CI: 3.8-24.2%)

Diarrhea duration for *L. rhamnosus* GG (n=3; 526 events) – No effect

Stool frequency on day 2 (n=5; 925 events) - Moderate/low quality
(13.1% reduction; 95% CI: 0.8-25.3%)

European Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric
Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the
Management of Acute Gastroenteritis in Children in
Europe: Update 2014

Guarino et al. JPGN 2014;59: 132–152

Use of Probiotics for Management of Acute
Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN
Working Group for Probiotics and Prebiotics

Szajewska et al.,JPGN 2014;58: 531–539

Etudes disponibles

TABLE 1. Probiotics for treating acute gastroenteritis

Probiotics with a positive
recommendation

QoE

Recommendation

Lactobacillus GG

Low

Strong

Saccharomyces boulardii

Low

Strong

L reuteri DSM 17938

Very low

Weak

L acidophilus LB (heat-inactivated)

Very low

Weak

Réduisent la diarrhée d'une journée !!

Guarino et al. JPGN 2014;59: 132–152

Lucas 12 mois, présente une OMAP avec fièvre 39°5 et douleurs (pleurs incessants les deux nuits précédentes).

Vous lui prescrivez de l'amoxicilline.

Prescrivez-vous en même temps des probiotiques ?

-  Jamais
-  Parfois
-  Souvent
-  Toujours



Samuel 12 mois, présente une OMAP avec conjonctivite (fièvre 38°, toux grasse depuis 10 jours, quelques réveils nocturnes).

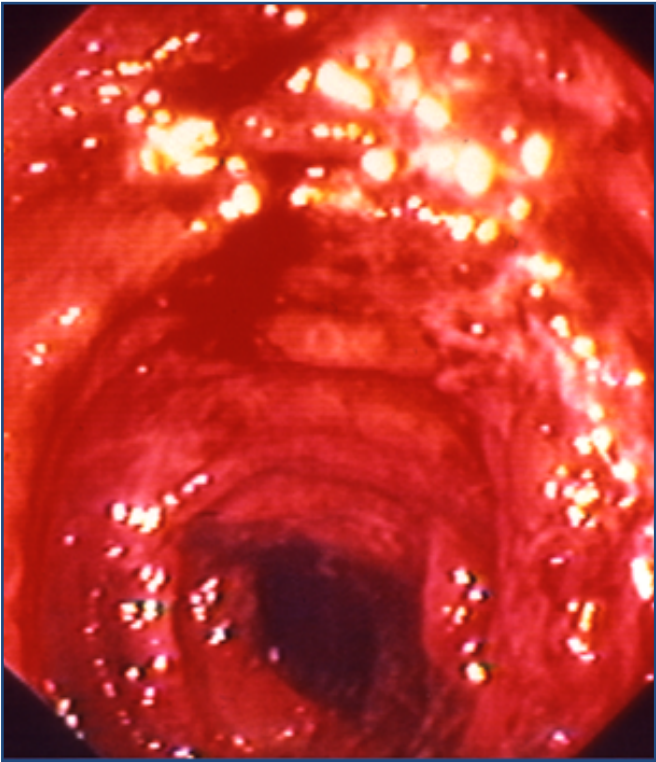
Vous lui prescrivez de l'amox-ac clav.

Prescrivez-vous en même temps des probiotiques ?

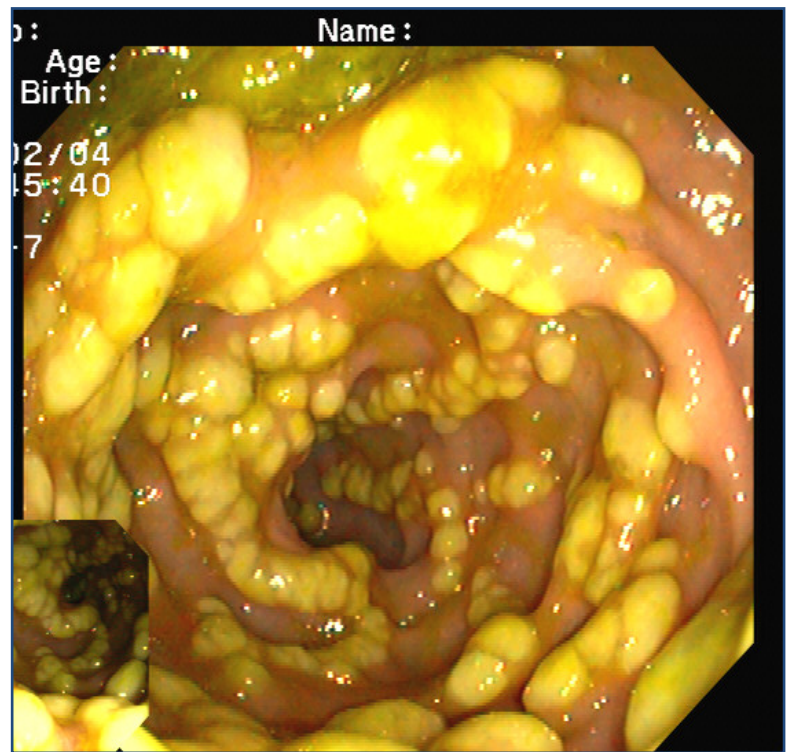
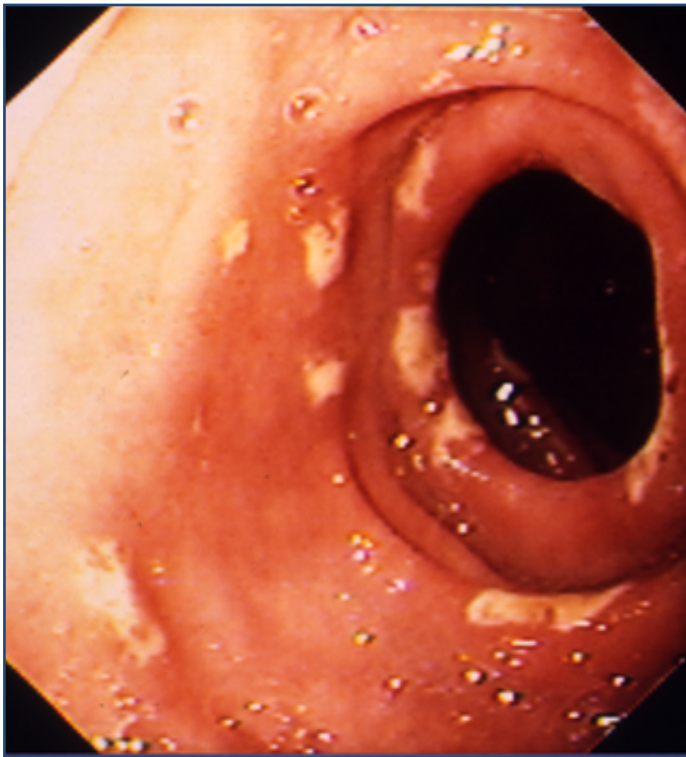
-  Jamais
-  Parfois
-  Souvent
-  Toujours



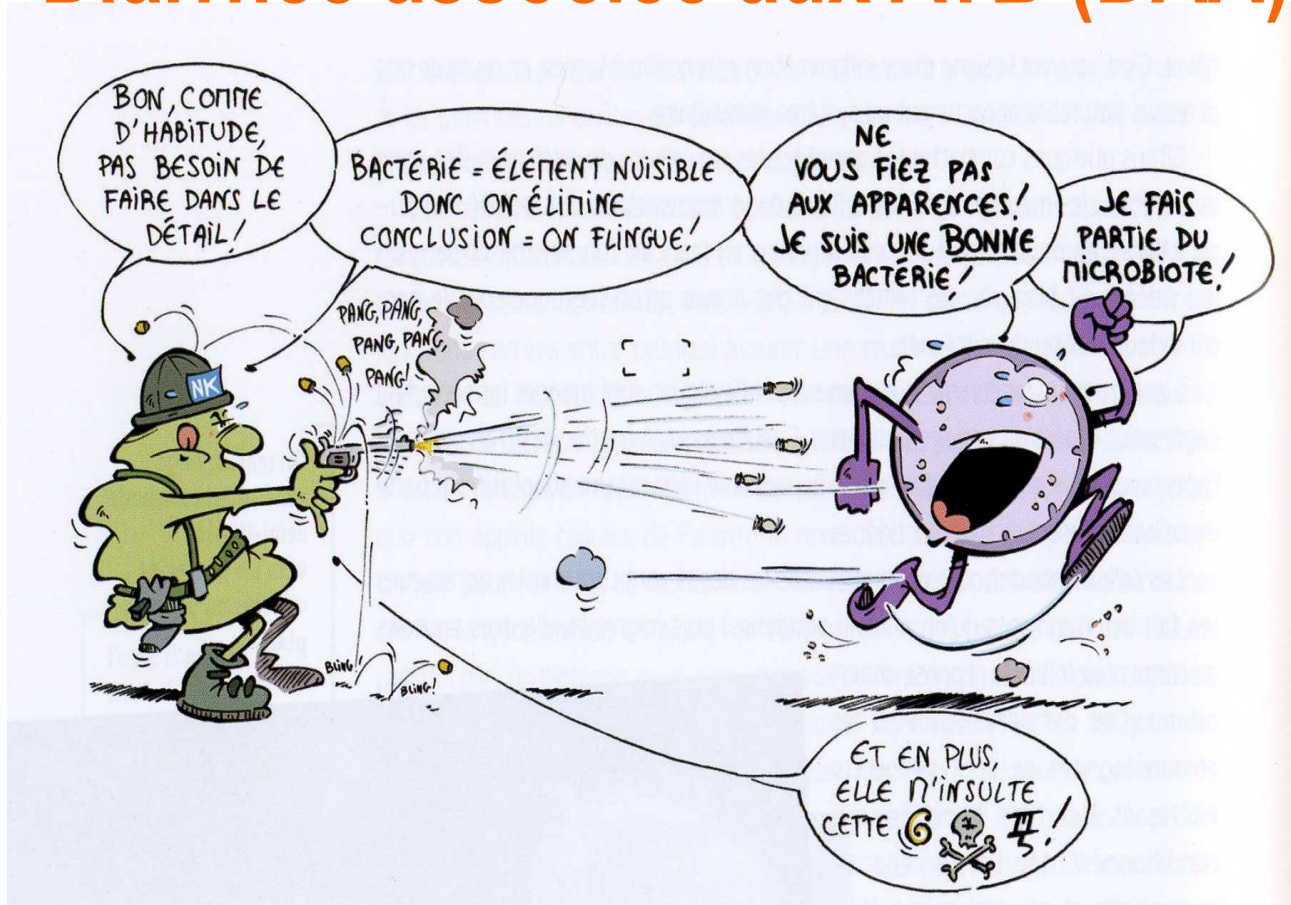
Colite allergique à l'amoxicilline



Colite pseudo-membraneuse



Diarrhée associée aux ATB (DAA)



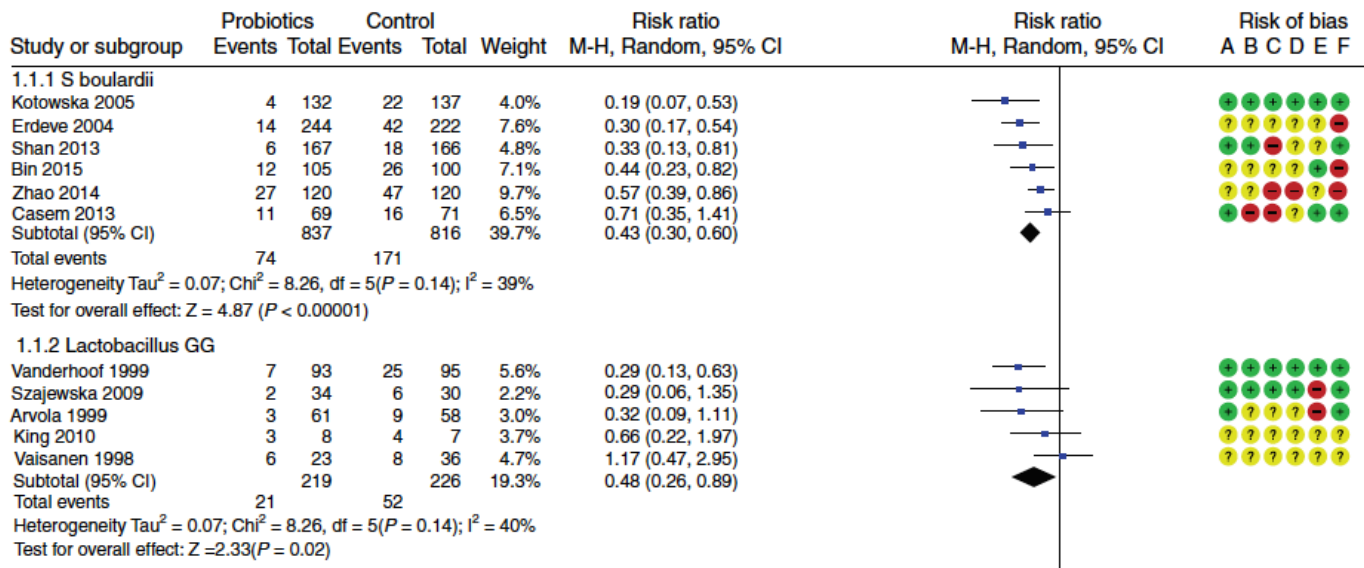
Décembre 2015

Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC

- Preuve d'efficacité modérée
- Les probiotiques ont probablement un effet protecteur
(RR 0.46 ; 95% CI 0.35 to 0.61)
- Parmi les divers probiotiques évalués :
 - *Saccharomyces boulardii*
 - *Lactobacillus rhamnosus*
 - 5 to 40 billion CFU / jour
- Aucun effet secondaire n'a été observé chez les enfants en bonne santé
- Les futurs essais devraient bénéficier de résultats standardisés et validés

Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

*Hania Szajewska, ^{††}Roberto Berni Canani, [†]Alfredo Guarino, [§]Iva Hojsak, ^{||}Flavia Indrio, [§]Sanja Kolacek, [¶]Rok Orel, [#]Raanan Shamir, ^{**}Yvan Vandendplas, ^{††}Johannes B. van Goudoever, and ^{††}Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics



Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

*Hania Szajewska, ^{††}Roberto Berni Canani, [†]Alfredo Guarino, [§]Iva Hojsak, ^{||}Flavia Indrio, [§]Sanja Kolacek, [¶]Rok Orel, [#]Raanan Shamir, ^{**}Yvan Vandenplas, ^{††}Johannes B. van Goudoever, and ^{††}Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics



La gestion du risque ?

Avec 0,9% d'OGM
tolérés dans le maïs,
il y a un risque...



mais tu peux le
réduire en achetant
2 boîtes au lieu d'une



tu cuisines les deux
pour ne servir que
la moitié: 0,45%



4 boîtes = 0,225%
8 boîtes = 0,1125%
16 boîtes = 0,05625%



Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

Hania Szajewska, ^{††}Roberto Berni Canani, [†]Alfredo Guarino, [§]Iva Hojsak, ^{||}Flavia Indrio, [§]Sanja Kolacek, [¶]Rok Orel, [#]Raanan Shamir, ^{}Yvan Vandenplas, ^{††}Johannes B. van Goudoever, and ^{††}Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics*

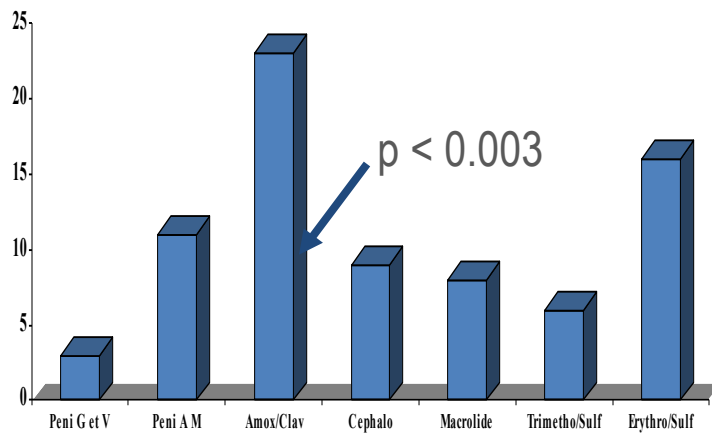
RECOMMENDATION. If the use of probiotics for preventing AAD in children is considered, the WG recommends using *S boulardii* for preventing AAD in children.
QUALITY OF EVIDENCE: Moderate.
STRENGTH OF RECOMMENDATION: Strong.

RECOMMENDATION. If the use of probiotics for preventing AAD in children is considered, the WG recommends using *L rhamnosus* GG.
QUALITY OF EVIDENCE: Moderate.
STRENGTH OF RECOMMENDATION: Strong

On a d'autant plus envie de prescrire un probiotique que le risque de diarrhée post-antibiotique est important

Incidence and risk factors of oral ATB-associated diarrhea in an outpatient pediatric population

Turck et al JPGN 2003; 37: 22-26



650 enfants inclus: 11% DAA
> 3 selles molles-liquides,
> 2 j
Aucun enfant hospitalisé
Pas d'influence du site d'infection

Age:

1 mois à 2 ans: 61/336 (18%)

2 à 7 ans: 9/253 (4%)

Après 7 ans: 1/61 (2%)

Mécanismes de la DAA

Effet moteur



Macrolides

Amox acide clav ?

Altération
du microbiote



Diminution
Résistance à
colonisation



↑ Germes pathogènes

- Clostridium Difficile
- Candida
- K. Oxytoca
- Salmonelle spp



Toxines
Virulence...



Altération
de la fonction
métabolique



↓ Digestion
Carbohydrates
non absorbables

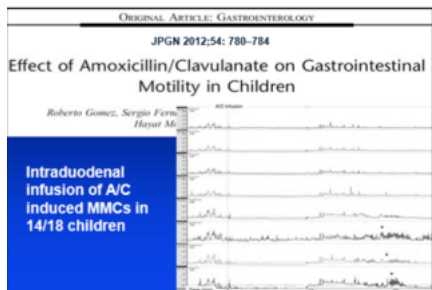
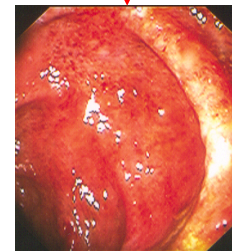
Secrétion
osmotique



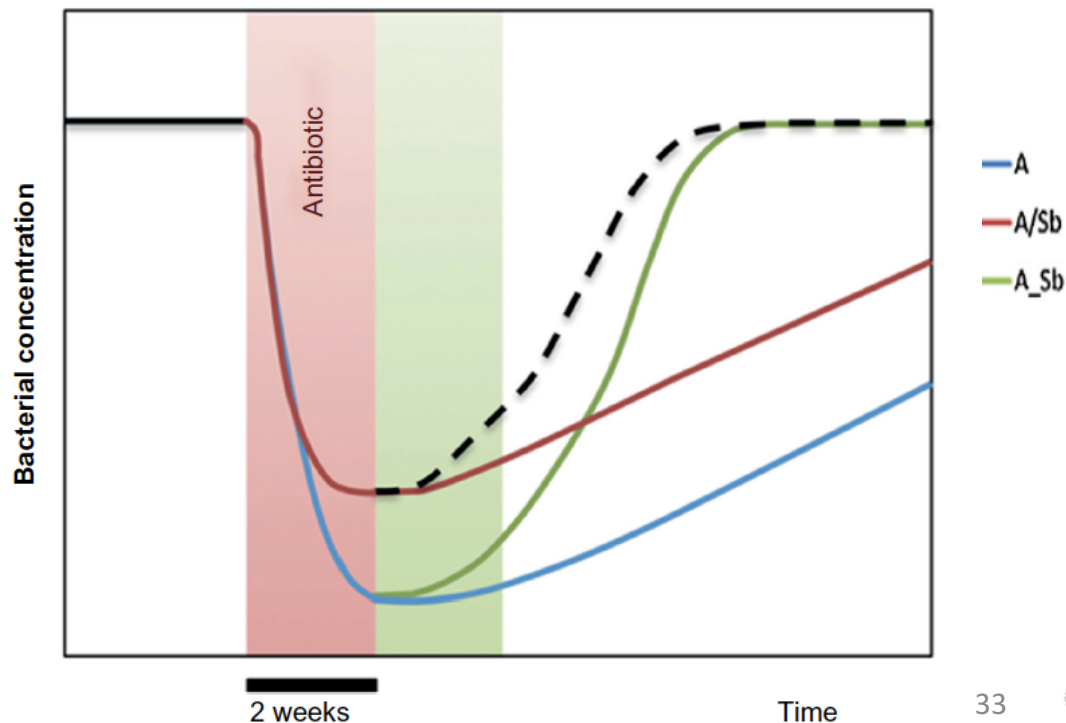
↓ Ac.G
chaîne courte
↓ absorption
Colique
Ac biliaries



DIARRHÉE



The influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on patients treated with antibiotics



Swidsinski et al. Clinical and Experimental Gastroenterology (2015)

- ***Saccharomyces boulardii***
 - Formes commercialisées en France : Ultra baby®
 - Indications pour lesquelles il y a des preuves (ou une présomption) d'efficacité clinique
 - ***Lactobacillus rhamosus GG***
 - Formes commercialisées en France : Probiolog Enfant - Nourrisson®
 - Indications pour lesquelles il y a des preuves (ou une présomption) d'efficacité clinique
- 

A RETENIR

- **Probiotiques (certains) efficaces dans la prévention** des diarrhées post-antibiotiques et des diarrhées aiguës
- **Diarrhée post-antibiotique** : Effet « modéré » dépendant du risque de base.
 - Antibiotique Amox-Clav > Amox ??
 - Susceptibilité individuelle
- **Diarrhée infectieuse** :
 - Pas d'effet sur les hospitalisations ni sur la mortalité
 - Réduction modeste du nb de selles, de la durée...

