



Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant

Tyler Yan Ran D. Goldman MD FRCPC

Résumé

Question Un parent m'a récemment demandé si son enfant devrait prendre des probiotiques pour réduire la possibilité d'une diarrhée pendant une antibiothérapie pour une infection de l'oreille. Les probiotiques sont-ils sûrs et efficaces pour prévenir la diarrhée liée aux antibiotiques et, dans l'affirmative, quelles sont les souches et les doses recommandées?

Réponse Les 2 types de probiotiques recommandés pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant sont les *Lactobacillus rhamnosus* GG et les *Saccharomyces boulardii*. Quoiqu'il reste encore à établir la dose optimale, il a été rapporté dans les études que des doses plus élevées, allant de 5 à 40 milliards d'unités formant colonies par jour, étaient les plus efficaces. Le profil d'innocuité des probiotiques est excellent chez les enfants en santé; par ailleurs, des événements indésirables sérieux, mais rares ont été documentés chez des enfants gravement affaiblis ou immunodéprimés.

Les antibiotiques représentent le quart de toutes les prescriptions rédigées pour des enfants, et ils sont fréquemment à la source d'effets indésirables, notamment la diarrhée liée aux antibiotiques (DLA)¹. La *diarrhée liée aux antibiotiques* désigne 3 selles molles ou plus dans un intervalle de 24 heures après l'administration de l'antibiotique, et elle peut se produire dans les heures qui suivent le début de l'antibiothérapie ou jusqu'à 8 semaines après².

Au nombre des éléments associés à la DLA figurent, entre autres, l'âge de l'enfant et l'agent antibiotique utilisé, et l'incidence du problème varie de 5 à 30% chez les enfants, selon une revue de 10 études portant sur 1438 enfants venant de 6 pays différents³. Les céphalosporines, la clindamycine et les pénicillines à large spectre ont été liées à un risque plus élevé de DLA⁴.

Selon les standards de soins actuels, les traitements de la DLA à privilégier sont la cessation de l'antibiotique déclencheur ou sa substitution³, la réhydratation⁵, ou l'administration de métronidazole ou de vancomycine si le *Clostridium difficile* est la cause suspectée⁶.

Les probiotiques pour prévenir la DLA

L'Organisation mondiale de la Santé définit les *probiotiques* comme étant des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé »⁷. Parmi les mécanismes d'action des différents probiotiques, on peut mentionner qu'ils servent d'obstacles physiques aux pathogènes, favorisent la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes, maintiennent l'intégrité des jonctions serrées des cellules épithéliales de l'intestin, produisent des facteurs antimicrobiens et stimulent le système immunitaire⁸.

Une étude réalisée il y a près de 30 ans, portant sur 60 enfants de 5 mois à 6 ans, a été la première à se pencher sur la relation entre les probiotiques et la DLA dans cette population⁹. Des enfants qui devaient être traités avec de l'amoxicilline ont été choisis au hasard pour recevoir 500 millions d'unités formant colonies (UFC) de Lactinex (une combinaison de *Lactobacillus acidophilus* et de *Lactobacillus bulgaricus*) ou un placebo (lactose) 4 fois par jour pendant 10 jours, et les taux d'enfants encore aux prises avec la diarrhée (≥ 1 selle molle par jour; respectivement de 66 et 69,5%; $p = ,563$)⁹ étaient semblables.

Quelque 16 ans plus tard, une méta-analyse ($n = 766$) a examiné le recours aux probiotiques pour réduire l'incidence de la DLA pédiatrique selon 6 études randomisées contrôlées (ERC), et a constaté un risque plus faible chez les enfants qui prenaient des probiotiques (respectivement 12 et 29% dans les groupes avec probiotiques ou avec placebo, risque relatif [RR] de 0,44, IC à 95% de 0,25 à 0,77)¹⁰. On signalait plus précisément que les *Lactobacillus rhamnosus* GG (RR = 0,3, IC à 95% de 0,15 à 0,6; $n = 307$), les *Saccharomyces boulardii* (RR = 0,2, IC à 95% de 0,07 à 0,6; $n = 246$) et une combinaison de *Bifidobacterium lactis* et de *Streptococcus thermophilus* (RR = 0,5, IC à 95% de 0,3 à 0,95; $n = 157$) étaient efficaces pour prévenir la DLA pédiatrique¹⁰. Par ailleurs, il est difficile de généraliser ces conclusions en raison de la petite taille de l'échantillon dans chacune des études.

Une récente revue par Cochrane a analysé 33 études portant sur 6352 enfants dont l'âge allait jusqu'à 18 ans qui avaient suivi une antibiothérapie d'une durée de 3 à 30 jours¹¹. Les probiotiques étaient administrés simultanément avec les antibiotiques, pris pour des infections comme celles des voies respiratoires, l'impétigo

et *Helicobacter pylori*¹¹. L'incidence de DLA rapportée après un suivi (5 jours à 12 semaines) se situait à 8% chez ceux qui prenaient des probiotiques par rapport à 19% chez ceux qui recevaient un placebo (RR = 0,45, IC à 95% de 0,36 à 0,56; nombre de sujets à traiter de 9, IC à 95% de 7 à 13), ce qui laisse présager un rôle important des probiotiques dans la prévention de la DLA chez les enfants¹¹.

Le choix des probiotiques

Le nombre des options de probiotiques est colossal, mais 2 d'entre elles en particulier se démarquent pour prévenir la DLA pédiatrique^{12,13}. Dans une méta-analyse de 2015 portant sur 5 ERC et 445 enfants, les *L rhamnosus* GG étaient associés à une incidence de DLA de 9,6% dans le groupe prenant des probiotiques et de 23% dans le groupe du placebo (RR = 0,48, IC à 95% de 0,26 à 0,89)¹². Une autre méta-analyse effectuée par les mêmes auteurs signalait qu'avec l'utilisation de la levure *S boulardii*, l'incidence de la DLA se situait à 8,8% et à 20,9% (respectivement avec les probiotiques et le placebo) chez 1653 enfants dans 6 ERC (RR = 0,43, IC à 95% de 0,3 à 0,6)¹³.

Il a été démontré dans certaines études que d'autres probiotiques étaient efficaces pour réduire l'incidence de la DLA pédiatrique, notamment les *Lactobacillus reuteri*, les *L rhamnosus* (souches E/N, Oxy et Pen), une combinaison de *Clostridium butyricum* et de *Bifidobacterium*, une combinaison de *B lactis* et de *S thermophilus*, de même que le yaourt (contenant des cultures actives de *S thermophilus* et de *Lactobacillus delbrueckii*); par ailleurs, ces options thérapeutiques doivent être examinées plus en profondeur¹⁴. Fait à signaler, ni les *Lactobacillus plantarum* (DLA chez 2,8% dans le groupe des probiotiques par rapport à 4,1% dans celui du placebo [N = 438], $p = ,4$)¹⁵ ni la boisson kéfir (contenant des bactéries d'acide lactique comme les *Lactobacillus kefir*, les *Lactobacillus kefirano-faciens*, les *L acidophilus* et les *L plantarum*, de même que des levures comme les *Kluyveromyces marxianus*, les *Saccharomyces unisporus*, les *Saccharomyces cerevisiae* et les *Saccharomyces exiguus*) (RR = 0,82, IC à 95% de 0,54 à 1,43)¹⁶ n'étaient efficaces dans les études portant respectivement sur ces options.

À la suite d'une revue de 21 ERC portant sur 3255 enfants, le groupe d'étude sur les probiotiques de l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a indiqué dans ses lignes directrices publiées en 2016 que les *L rhamnosus* GG et les *S boulardii* étaient les 2 seuls probiotiques pour lesquels il existait assez de données probantes étayant leurs effets préventifs de la DLA. Par ailleurs, les *S boulardii* sont recommandés plutôt que les *L rhamnosus* GG lorsqu'il a été déterminé que la diarrhée était associée aux *C difficile*¹⁷. Ces recommandations n'étaient faites que s'il y avait 2 ERC ou plus qui examinaient la souche spécifique de probiotiques¹⁷.

La dose optimale

La dose optimale de probiotiques demeure largement inconnue, comme en fait foi la grande diversité des doses utilisées dans les études cliniques pédiatriques, qui variaient entre 100 millions et 1,8 billion d'UFC par jour¹⁸. La réponse en fonction de la dose chez les enfants est étayée par plus de données probantes pour les *Lactobacillus rhamnosus* GG^{12,13}. Dans une méta-analyse portant sur 445 enfants âgés de moins de 18 ans de 3 pays (Pologne, Finlande et États-Unis) à qui on avait administré simultanément des *L rhamnosus* GG avec les antibiotiques, la dose la plus élevée de *L rhamnosus* GG (10 à 20 milliards d'UFC par jour) a permis d'obtenir une réduction de 71% dans l'incidence de DLA par rapport à une dose de 3 milliards d'UFC par jour, qui a obtenu une réduction de seulement 34% dans l'incidence¹². En revanche, une méta-analyse portant sur 1653 enfants a signalé que dans 6 études utilisant une dose quotidienne de *S boulardii* variant de 50 à 1000 mg (1 à 20 milliards d'UFC par jour), il n'avait pas été démontré clairement que l'efficacité dans la prévention de la DLA était corrélée à la dose¹³. Les plus récentes lignes directrices de l'ESPGHAN, qui datent de 2016, ne précisent pas de recommandations spécifiques concernant les doses de *L rhamnosus* GG et de *S boulardii*¹⁷. Les lignes directrices de l'ESPGHAN suggèrent que des doses de 10 à 20 milliards d'UFC par jour de *L rhamnosus* GG ou de 250 à 500 mg (5 à 10 milliards d'UFC par jour) de *S boulardii* peuvent être utilisées afin de concorder avec celles dont on s'est servi dans certaines ERC¹⁷. Une revue de Cochrane, en 2019, a corroboré cet éventail général de doses et a soulevé le fait que dans les 33 études incluses, les probiotiques à fortes doses (de 5 à 40 milliards d'UFC par jour) étaient plus efficaces que ceux à faibles doses (RR = 0,37, IC à 95% de 0,30 à 0,46, $p = ,06$; nombre de sujets à traiter de 6, IC à 95% de 5 à 9)¹¹.

L'innocuité

Dans 24 études, les taux d'événements indésirables de légers à modérés (p. ex. éruptions cutanées, nausée, gaz, flatulences, ballonnement abdominal, constipation) étaient faibles, notamment une incidence de 4% (86 sur 2229) dans le groupe prenant des probiotiques, par rapport à 6% (121 sur 2186) dans le groupe témoin¹¹. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans l'un ou l'autre groupe¹¹. Par ailleurs, des événements indésirables graves ont été rapportés dans une revue systématique d'envergure portant sur 20 rapports de cas et 52 études randomisées totalisant 4131 patients (enfants et adultes) qui avaient reçu des probiotiques par voie entérale ou parentérale¹⁹. Dans les rapports de cas, dont certains ont signalé plus de 1 patient, 32 cas d'événements indésirables graves (p. ex. fongémie, bactériémie) ont été documentés¹⁹. Dans 11 de ces cas, il s'agissait de nouveau-nés prématurés, d'enfants sévèrement affaiblis

ou d'enfants immunodéprimés, et parmi leurs facteurs de risque figuraient des cathéters veineux centraux et des troubles associés à une translocation bactérienne accrue¹⁹. Les 11 enfants ont guéri de l'infection après la cessation des probiotiques, l'enlèvement du cathéter veineux central ou l'administration d'un antibiotique ou d'un antifongique¹⁹. Si les probiotiques semblent sécuritaires chez les enfants en santé, leur utilisation chez des enfants gravement affaiblis ou immunodéprimés exige de la prudence en raison de la possibilité d'événements indésirables sévères, mais réversibles, comme il est documenté dans divers rapports de cas.

Conclusion

Les *Lactobacillus rhamnosus* GG et les *S. boulardii* sont 2 probiotiques efficaces dans la prévention de la DLA pédiatrique lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les antibiotiques. Même si la dose optimale demeure incertaine, entre 5 à 40 milliards d'UFC par jour semblent le plus efficace. Les données probantes sont actuellement insuffisantes pour recommander d'autres souches de probiotiques. Les probiotiques semblent sécuritaires chez les enfants, et leurs effets secondaires sont minimaux; cependant, des événements indésirables graves ont été documentés dans des rapports de cas portant sur des enfants sévèrement affaiblis ou immunodéprimés. 🌿

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r Ran D. Goldman; courriel rgoldman@cw.bc.ca

Références

- Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics* 2012;130(1):23-31. Publ. en ligne du 18 juin 2012.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16(5):292-307.
- Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009;46(6):491-6.
- Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L et coll. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(1):43-50.
- Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. Probiotics may help in prevention. *BMJ* 2002;324(7350):1345-6.
- D'Ostroph AR, So TY. Treatment of pediatric *Clostridium difficile* infection: a review on treatment efficacy and economic value. *Infect Drug Resist* 2017;10:365-75.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et coll. 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(8):506-14. Publ. en ligne du 10 juin 2014.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(9):503-14. Publ. en ligne du 27 juill. 2010.
- Tankanow RM, Ross MB, Ertel I, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP* 1990;24(4):382-4.
- Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149(3):367-72.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston B. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(4):CD004827.
- Szajewska H, Kolodziej 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(10):1149-57. Publ. en ligne du 13 sept. 2015.
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):793-801. Publ. en ligne du 27 juill. 2015.
- Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. 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. Publ. en ligne du 19 août 2017.
- Olek A, Woynarowski M, Ahrén IL, Kierkuś J, Socha P, Larsson N et coll. Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (LP299V) in the prevention of antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in children—randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 2017;186:82-86. Publ. en ligne du 21 avr. 2017.
- Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the Measuring the Influence of Kefir (MILK) study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(8):750-4.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S et coll. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495-506.
- Kligler B, Cohns A. Probiotics. *Am Fam Physician* 2008;78(9):1073-8.
- Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):687-703. Publ. en ligne du 20 janv. 2010.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous à www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro+.

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the January 2020 issue on page 37.



Les Mises à jour sur la santé des enfants sont produites par le programme de recherche en thérapeutique d'urgence pédiatrique (PRETx à www.pretx.org) du BC Children's Hospital à Vancouver (Colombie-Britannique). M. Yan est membre et le D^r Goldman est directeur du programme PRETx. Le programme PRETx a pour mission de favoriser la santé des enfants en effectuant de la recherche fondée sur les données probantes en thérapeutique dans le domaine de la médecine d'urgence pédiatrique.

Avez-vous des questions sur les effets des médicaments, des produits chimiques, du rayonnement ou des infections chez les enfants? Nous vous invitons à les poser au programme PRETx par télécopieur, au 604 875-2414; nous y répondrons dans de futures Mises à jour sur la santé des enfants. Les Mises à jour sur la santé des enfants publiées sont accessibles dans le site Web du *Médecin de famille canadien* (www.cfp.ca).