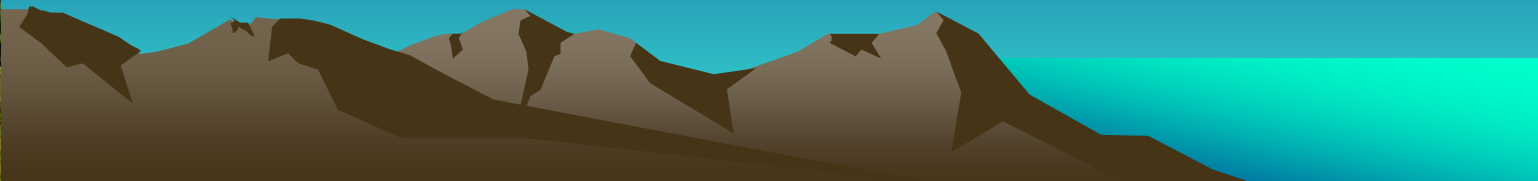


Peut-on diminuer la durée du portage de l'ERG par l'utilisation d'un probiotique?

Olivier Lesens

Maladies Infectieuses et Tropicales,
CHU de Clermont-Ferrand



PLAN

- **Problématique**
- Généralités sur les probiotiques
- Expérimentation chez l'animal
- Expérimentation chez l'homme
- Etude en cours
- Conclusion



PROBLEMATIQUE



- L'antibiothérapie:
 - ✓ Offre un avantage sélectif pour le VRE
 - ✓ Prolonge le portage
 - ✓ En altérant la flore intestinale normale en particulier anaérobie
- Pas de protocole de décontamination

PLAN

- Problématique
- Généralités sur les probiotiques
- Expérimentation chez l'animal
- Expérimentation chez l'homme
- Etude en cours
- Conclusion



Définition du probiotique

"Un probiotique contient des monocultures ou des cultures mixtes vivantes de micro-organismes agissant de façon bénéfique sur l'organisme hôte (animal ou humain) en améliorant les caractéristiques de la microflore qui y réside".



Conditions d'utilisation

- **absence de nocivité**
- **atteindre vivants le site de l'action, s'y multiplier et/ou le coloniser;**
- **donner lieu à des actions cliniquement documentables**
 - (modifications de la flore intestinale, élimination de germes pathogènes ou opportunistes, stimulation immunitaire, etc.);
- **être aisément maîtrisables au point de vue technologique**
 - (génétiquement stables, pas de transferts de plasmides, production aisée et reproductible, bonne survie dans les denrées alimentaires tout au long de leur période de conservation).



Efficacité des probiotiques

- Efficacité dans le traitement et la prévention des diarrhées infectieuses
- Peuvent aider à réduire le déséquilibre bactérien intestinal induit par un traitement antibiotique.
- Pourrait avoir un impact sur le portage de bactéries multi-résistantes (étude sur la prévention de la colonisation par *P. aeruginosa* en réanimation à Clermont-Ferrand)

- Les plus utilisés: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces boulardii*.

Problèmes potentiels

- Risque d'infection systémique chez l'immunodéprimé
- Risque potentiel d'acquisition de résistance par transfert plasmidique ([Delgado S, Florez AB, Mayo B. Antibiotic Susceptibility of Lactobacillus and Bifidobacterium Species from the Human Gastrointestinal Tract. Curr Microbiol. 2005](#))
- Risque de recolonisation à l'arrêt du traitement (en supposant une suppression de la colonisation sous traitement)



PLAN

- Problématique
- Généralités sur les probiotiques
- **Expérimentation chez l'animal**
- Expérimentation chez l'homme
- Etude en cours
- Conclusion

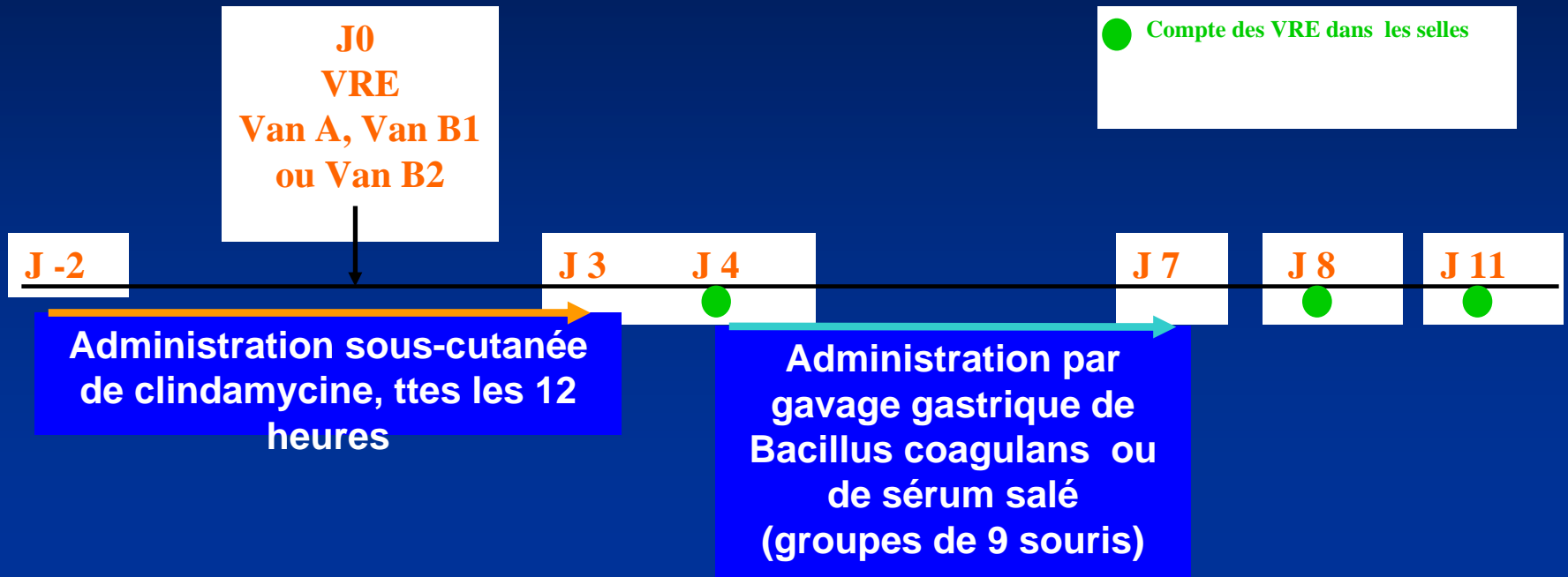


Modèle expérimental chez la souris

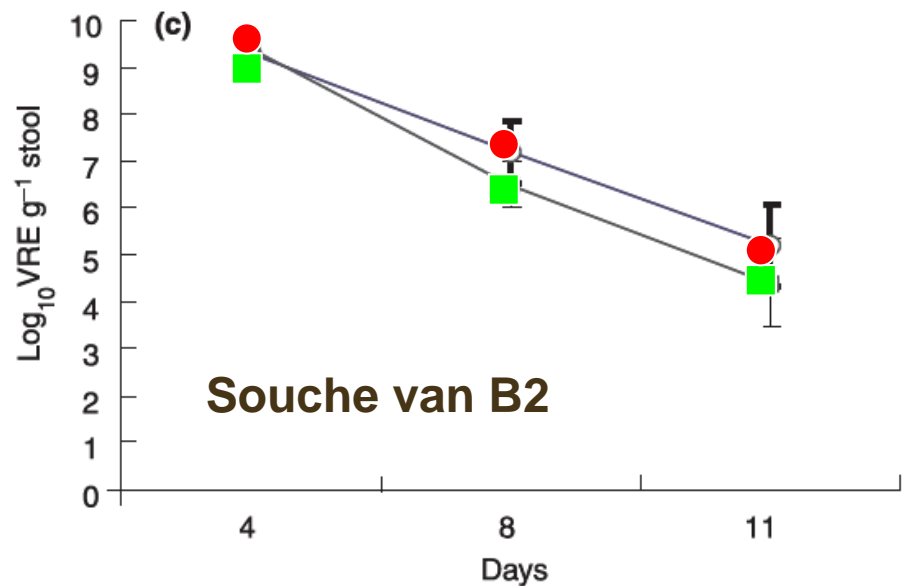
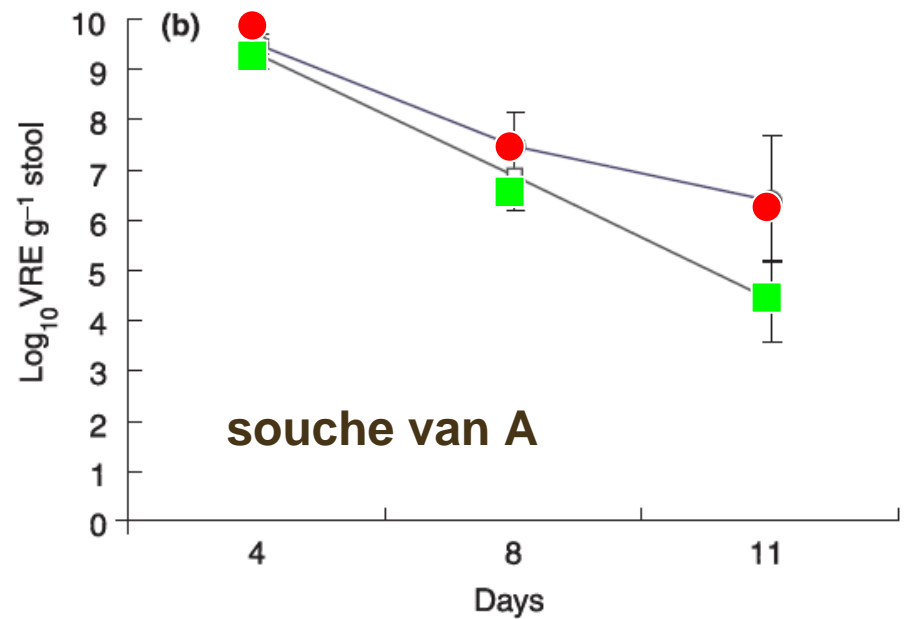
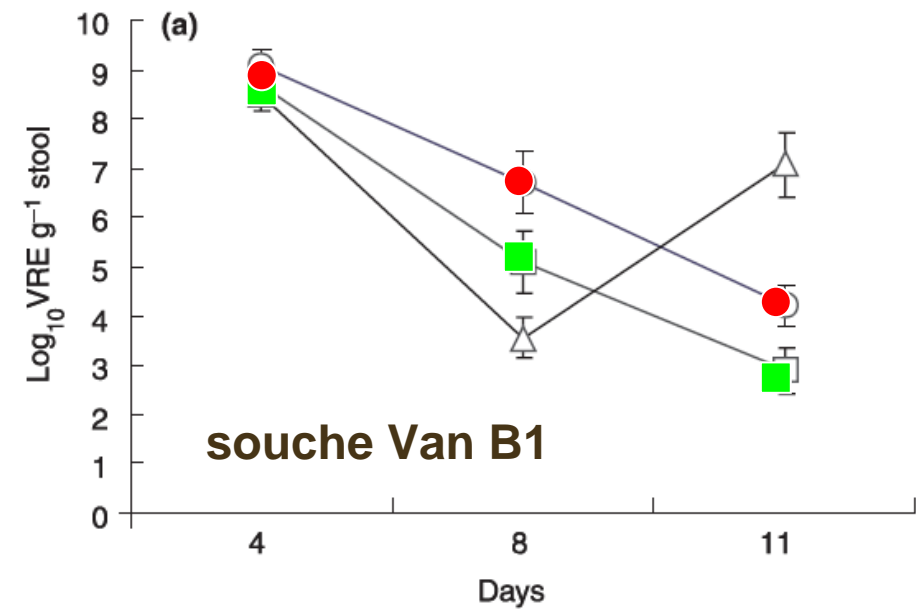
- Grande variabilité individuelle pour la durée du portage
- Prémédication antibiotique
 - Quelle voie?
 - Quel AB?
- Re-contamination fréquente (cage avec une seule souris, grille)
- Densité de VRE plutôt que VRE-



Modèle animal



Donskey CJ, Hoyen CK, Das SM, Farmer S, Dery M, Bonomo RA. Effect of oral *Bacillus coagulans* administration on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized mice. *Letts Appl Microbiol.* 2001 Jul;33(1):84-8.)



- *Bacillus coagulans*
- Sérum salé
- △ bacitracine

Mécanismes proposés

- Production de substances inhibitrices,
- Stimulation du système immunitaire
- Compétition pour les nutriments ou avec les sites d'adhésion.
 - faible taux de *Bacillus* retrouvé dans les selles
 - durée d'administration courte (4 jours) car intolérance des souris aux gavages gastriques répétés



Explication de l'échec?

Limites du modèle animal de portage digestif du VRE :

- Il existe des différences entre les flores intestinales de la souris et de l'homme.
- Il existe des différences de pharmacocinétique des antibiotiques.
- En clinique, d'autres facteurs que l'administration d'antibiotiques doivent influencer la colonisation par le VRE.



PLAN

- Problématique
- Généralités sur les probiotiques
- Expérimentation chez l'animal
- **Expérimentation chez l'homme**
- Etude en cours
- Conclusion



Manley KJ et col. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. MJA 2007;186(9):454-457

- Patients d'un service de dialyse australien
 - Inclusion: écouvillon VRE+ entre février et octobre 2005
 - Exclusion: transplantation rénale dans les 3 mois, prise orale impossible
- Randomisation en aveugle pour un yaourt du commerce contenant du *Lactobacillus rhamnosus* GG (yaourt Vaalia) ou un autre sans (yaourt Bulla): 100g au petit déjeuner pendant 4 semaines
- Coproculture à S1-S4 puis à S8.
- Les patients VRE+ à S4 dans le groupe témoin recevait alors le yaourt avec LGG



inclusion

S

LGG n=14

Standard n= 13

N= 27

0

14

12

1 VRE- à S0

12 vanB

13 vanB

1

8

10

VRE

VRE

6

2

faecium; 2

faecium

VRE VanB

faecalis

1 dc, 2 exclus

2

11

12

3

8

8

4

3

11

12

0

10

11

1

1 échantillon inadéquat

4

Stop ttt

3

8

8

4 Antibiotic usage during study

Antibiotic usage	Treatment group (n= 14)	Control group (n= 13)
None	4	8
Glycopeptides	1	3
Penicillins	4	3
Carbapenams	3	0
Sulfonamides	1	0
Cephalosporins	2	0
Quinolones	3	1
Rifamycins	0	1
Linezolid	2	0
Aminoglycosides	0	1
Nitroimidazoles	1	0

CROSSOVER

4 11
● 10

● 1

2 patients
décédés, 1 patient
exclu (refus)

5 8
● 1

● 7

8 ● 8



Mécanismes invoqués

- Colonisation compétitive?
- Activité antimicrobienne contre le VRE? (comme *L ruminus* SPM0212. Yun JH et al. Arch Pharm Res 2005)
- Compétition pour la consommation de monosaccharides? (comme pour *C difficile*)



Limites

- Quantité de LGG dans les yaourts industriels?
- Niveau de détection suffisant?
- Durée de l'élimination?

- Les résultats sont néanmoins encourageants.



PLAN

- Problématique
- Généralités sur les probiotiques
- Expérimentation chez l'animal
- Expérimentation chez l'homme
- **Etude en cours**
- Conclusion



**Effet de l'administration orale de
probiotique (*Lactobacillus casei*
rhamnosus) sur la durée de portage
digestif de l'entérocoque résistant à la
vancomycine : étude pilote randomisée
en double aveugle**



Lactobacillus casei rhamnosus

présente l'avantage:

- d'avoir une action démontrée in vitro par compétition vis-à-vis des sites de fixation des bactéries pathogènes au niveau des récepteurs cellulaires
- de persister dans le tractus digestif humain après administration orale, quelle que soit les différences alimentaires et physiologiques des sujets étudiés
- d'avoir déjà été étudié par le laboratoire de bactériologie de la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand

([Forestier C](#), [De Champs C](#), [Vatoux C](#), [Joly B](#). Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties Res Microbiol. 2001 Mar;152(2):167-73)



Antibiotiques	MIC, µg/ml
Benzylpénicilline	0.19
Ciprofloxacine	2.0
Gentamycine	24.0
Ampicilline	0.5
Imipnem	2.0
Doxycycline	0.125
Vancomycine	> 258
Cefotaxim	4.0
Eruthromycine	0.094
Amoxycilline	0.50

Tableau 4: sensibilité aux antibiotiques du *Lactobacillus* GG, exprimée sous forme de MIC (concentration inhibitrice minimale), selon Saxelin, 1999.

Objectifs

- Objectifs
 - Savoir si *Lactobacillus casei rhamnosus* est un candidat potentiel permettant de réduire la durée du portage digestif par l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)
 - Avoir une estimation de la durée du portage de *E. faecium* résistant à la vancomycine.



Méthode

- Etude pilote car aucune donnée de la littérature sur le sujet
- Durée moyenne du portage? Effet attendu du probiotique? → le calcul d'effectifs n'est pas possible
- Etude randomisée
- en double aveugle
- Effectif: 24 patients

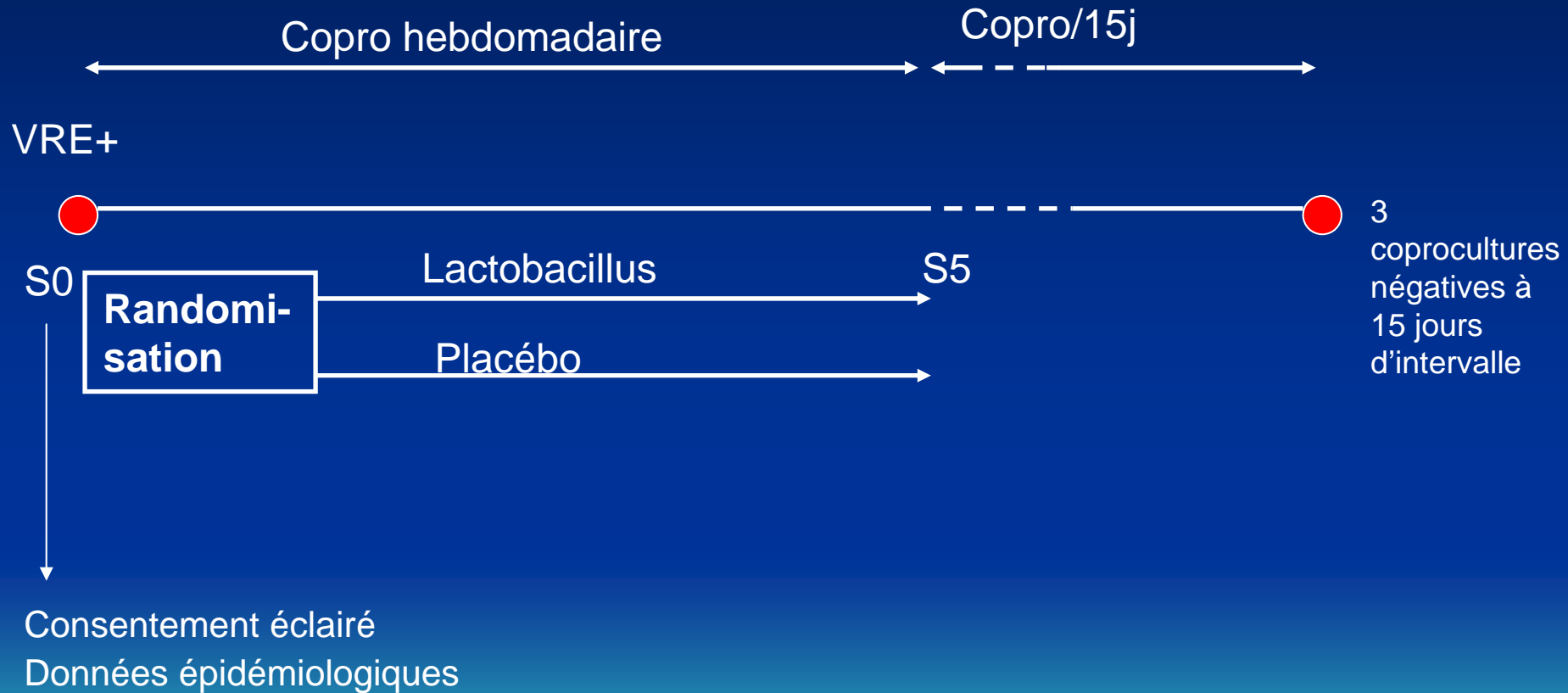


Critères d'exclusion

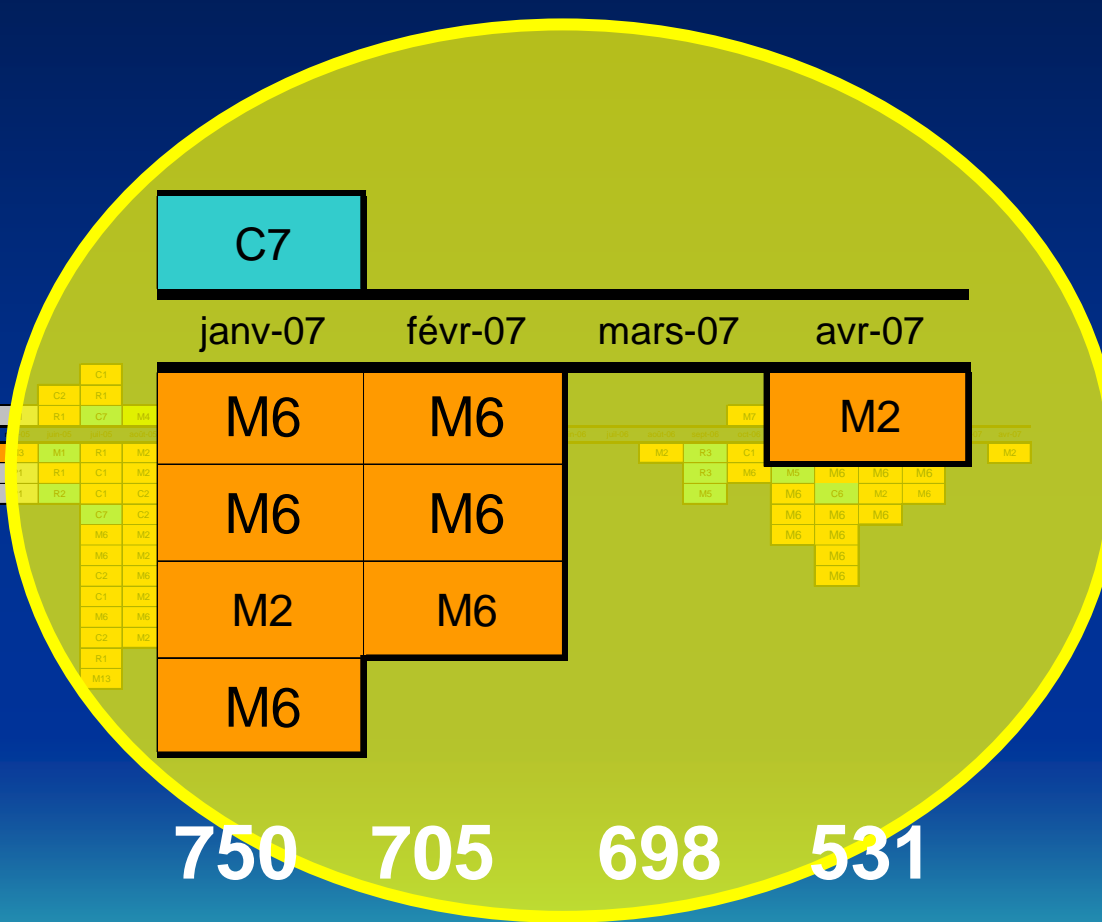
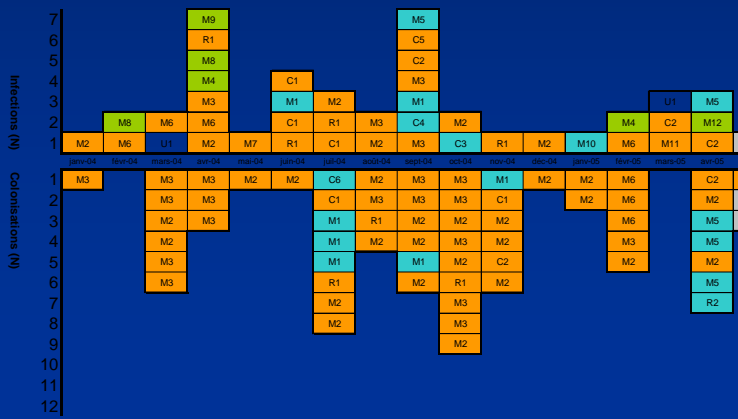
- Age < 18 ans
- Fausses routes ou autres raisons ne pouvant faire consommer la supplémentation en probiotiques
- Neutropénie <500/mm³
- Traitement immunosuppresseur
- Traitement par un probiotique



Déroulement de l'étude



Situation actuelle



M6 CHGE med

M2 Maladies Inf

C7 Cjhir ortho

PLAN

- Problématique
- Généralités sur les probiotiques
- Expérimentation chez l'animal
- Expérimentation chez l'homme
- Etude en cours
- **Conclusion**



Au total

- Intérêt potentiel mais il faut rester très prudent
- Arguments encore insuffisants pour utiliser les probiotiques systématiquement
- Nécessité d'autres études:
 - Chez l'animal
 - Chez l'homme

