

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et
Pharmaceutique)

N° 10, Mars 2000
Bip : 8 65 60

PREVENTION ET TRAITEMENT DES DIARRHEES PAR UNE FLORE DE SUBSTITUTION

I. HISTORIQUE ET CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

La diarrhée est la première cause de mortalité dans le monde avant l'âge de cinq ans. Elle fait disparaître 2.5 millions d'hommes chaque année¹. Les mesures préventives d'ordre hygiénique ont considérablement réduit sa fréquence dans les pays développés. La prolifération microbienne joue un rôle décisif dans le déclenchement des diarrhées, et des germes réputés commensaux peuvent être à l'origine de ces infections². La prévalence de l'affection est plus élevée aux âges extrêmes de la vie et en milieu hospitalier³. Le traitement de cette pathologie ne requiert pas en général l'isolement d'un germe spécifique ni la prescription d'un produit anti-infectieux, car le transit intestinal retrouve le plus souvent naturellement son cours.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DIARRHEE DES ANTIBIOTIQUES

La flore intestinale physiologique est constituée de plus de 500 espèces bactériennes, dans un rapport de fréquence anaérobies/aérobies de 1'000. Elle contribue à la digestion de certaines molécules - notamment glucidiques - et à la fermentation du bol fécal. Certains acides gras produits entraînent une action de réabsorption hydrosodée qui diminue le poids des selles par déshydratation⁴.

La pathogénie des diarrhées associées au traitement antibiotique n'est pas parfaitement connue. Certaines souches bactériennes peuvent être responsables de diarrhée par leur simple prolifération (*Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*). Les diarrhées d'origine bactérienne sont dues à 4 types de phénomènes : production d'entérotoxines, de cytotoxines à l'origine de dégradation cellulaire, adhésion de pathogènes à la muqueuse intestinale et invasion de la muqueuse avec inflammation et ulcération. Chacun de ces mécanismes est à l'origine de perte d'eau et d'électrolytes⁵. Dans d'autres cas, on invoque la toxicité de produits pour la muqueuse intestinale (amoxicilline/acide clavulanique, clindamycine)⁶. Le rôle de germes opportunistes comme *Candida albicans* a été lui aussi mis en avant⁷. Au plan anatomo-clinique, on considère la diarrhée banale, caractérisée par 3 à 5 selles quotidiennes survenant quelques jours après le début du traitement, qui correspond à de simples perturbations fonctionnelles digestives ou encore à des infections mineures à *Clostridium difficile*, sans lésions de colite associée. On attribue à ce germe quelque 20% des diarrhées banales liées aux antibiotiques aux Etats-Unis⁸. Au contraire, les colites pseudomembraneuses sont des formes sévères de diarrhée, compliquées d'une atteinte colique organique liée à l'action pathogène de deux toxines (A et B) produites par cette bactérie.

III. QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS DE CE TRAITEMENT ?

La prescription d'une flore de substitution est une pratique ancienne puisque le *Lactobacillus acidophilus* est disponible en pharmacie depuis le début du siècle au moins. Les principaux produits de cette classe contiennent soit des levures (Perenterol[®] 250, Carbo-Levure[®], Ultra-Levure[®] forte), soit des bactéries (Bioflorin[®], Lactéol[®], Lactoferment[®]). La consommation de produits de cette classe dans le Département de gériatrie approchait 10'000 capsules en 1999.

La prescription d'une flore de substitution vise à coloniser la lumière intestinale avec un germe susceptible de proliférer sans causer de dommages et de concurrencer par ce biais les germes pathogènes. Seules quelques études contrôlées ont été pratiquées afin de déterminer l'intérêt potentiel de ces préparations dans la prévention ou le traitement des diarrhées sous antibiotiques.

Gotz et coll. ont étudié 79 patients (âge médian 65 ans, range 19-86) avec une préparation de lactobacille comparé à un placebo⁹. Trois patients du groupe traité contre 9 sous placebo ont présenté une diarrhée (différence non significative). Surawicz et coll. ont utilisé une préparation de *Saccharomyces* (une capsule de

250 mg 2x/j) chez 318 patients, dont seuls 180 ont été évalués¹⁰. Malgré ce problème méthodologique majeur, les auteurs concluent à une réduction significative de la fréquence de diarrhée (9.5 vs 22 % sous placebo), sans réduction de la durée de l'épisode. Enfin McFarland et coll. ont utilisé un traitement de vancomycine ou métronidazole combiné à une préparation de *Saccharomyces* (2 x 500 mg/j) pour traiter des patients (âge moyen 56 ans, range 18-95) atteints de diarrhée à *Clostridium difficile*¹¹. Au bout de 8 semaines d'observation, 15 des sujets ayant pris la levure contre 30 sous placebo ont eu une persistance ou rechute de leur diarrhée. Ce résultat est statistiquement significatif.

Compte tenu de la pauvreté des données disponibles (faible nombre d'études, problèmes méthodologiques, petits collectifs, aucune étude récente), on ne peut donc considérer l'efficacité des flores de substitution comme solidement établie. Parmi les revues sur le traitement de la diarrhée, seuls quelques auteurs francophones recommandent le recours aux levures à titre préventif^{12,13}. Les ouvrages et articles de référence n'en font mention que comme curiosité¹⁴⁻¹⁶.

IV. QUELS SONT LES RISQUES DE CE TRAITEMENT ?

Le principal argument mis en avant pour prescrire des germes de substitution serait leur parfaite innocuité. Or, des cas de contamination systémique ont été rapportés. Dans la série publiée par Piarroux et coll., 16 cas d'infection systémique ont révélé la présence de *Saccharomyces* dans l'hémoculture. Tous ces patients avaient reçu le germe par voie orale, étaient perfusés et ils avaient reçu pour la plupart un traitement antibiotique à large spectre. Cinq patients sur 16 sont morts en quelques jours dans un tableau de septicémie¹⁷. L'OMS a connaissance d'un cas analogue au cours des cinq dernières années¹⁸.

V. QUE PEUT-ON FAIRE D'AUTRE ?

Il convient tout d'abord de peser la prescription d'antibiotiques à large spectre, en particulier chez le sujet âgé, en évitant particulièrement les β -lactamines ayant une forte activité sur les anaérobies (ex. amoxicilline/acide clavulanique)¹⁹. Les mesures hygiéno-diététiques devraient être mises en œuvre systématiquement. L'apparition de selles molles et plus fréquentes ne doit pas alarmer exagérément, car ces symptômes peuvent très bien en rester là. Si la diarrhée s'installe, on doit envisager l'arrêt du traitement antibiotique ou son remplacement (ex. benzylpénicilline, fluoroquinolone). Les mesures thérapeutiques consistent en un régime adapté, un remplacement hydro-électrolytique, voire un traitement local (charbon). La place des antidiarrhéiques actifs sur la motilité intestinale (ex. lopéramide) est controversée en raison de leurs effets indésirables (nausées, vertiges, sécheresse de bouche, douleurs abdominales, iléus et léthargie)^{20,21}.

VI. QUE RETENIR

- La diarrhée est une affection fréquente en milieu de collectivité, particulièrement âgée.
- Un traitement antibiotique à large spectre entraîne volontiers un ramollissement des selles qui deviennent plus fréquentes, et plus rarement une diarrhée franche.
- Celle-ci peut être prévenue et doit être traitée par des mesures hygiéno-diététiques simples (régime, repos, réhydratation orale, asepsie rigoureuse sans isolement).
- La *Liste des médicaments des HUG* ne contient pas de préparation de flore de substitution. Le Perenterol[®] (une préparation sèche de *Saccharomyces boulardii*) a été introduit récemment sur la *Liste rouge* du Département de gériatrie.
- Au vu du manque d'essais cliniques bien conduits, de l'efficacité douteuse à titre prophylactique et curatif, des effets indésirables rares mais potentiellement graves connus des centres de pharmacovigilance, une utilisation libérale de ces produits doit être évitée, sauf peut-être en cas de colite à *Clostridium difficile*.

VII. REFERENCES

1. Gyr. Conn's Current therapy, Saunders, 2000. 2. Bennett. Hazzard's Principles of Geriatric Medicine and Gerontology, McGraw-Hill, 1999. 3. Bennet. Gastroent Clin North Am 1993;22:517-33 4. Friedman. The pathologic Basis of Disease, Saunders, 1999. 5. Crawford. The pathologic Basis of Disease, Saunders, 1999. 6. Steibigel. Mandell's Practice of Infectious Diseases, Churchill, 1995. 7. Danna. Lancet 1991;337:511-4. 8. Kasper. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, 1998. 9. Gotzet. Am J Hosp Pharm 1979;36:754-7. 10. Surawicz. Gastroenterology 1989;96:981-8. 11. McFarland. JAMA 1994;271:1913-8. 12. Loizeau. Rev Med Suisse Romande 1992;112:513-5. 13. Beaugerie. Rev Prat 1996;46:171-6. 14. Piper. Avery's Drug treatment, Adis, 1997. 15. Anonyme. Drug Ther Bull 1995;33:23-4. 16. Surawicz. Scient Am 1996;3:1-13. 17. Piarroux. Lancet 1999;353:1851-2. 18. Banque de données de pharmacovigilance de l'OMS, Upsaala. 19. Gleckman. Inf Dis North Am 1995 ;9 :575-90. 20. Hamer. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disorders. Saunders, 1998. 21. Dukas. Meyler's side effects of drugs, 13th ed, Elsevier, 1996.