

Grossesse et enfance

l'intérêt de la souche
Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) pour
moduler le système immunitaire

Roxanne Papineau, Dt.P nutritionniste
IUCPQ, Québec
PROBIO 2015



Divulgarion de conflit d'intérêts



- J'ai une affiliation ou des intérêts financiers avec des sociétés commerciales:
 - Solution Saveur Santé
 - SOS cuisine
 - Pileje



Objectifs de la présentation

- Connaître les indications d'utilisation des probiotiques chez les femmes enceintes et les enfants.
- Présenter un état des connaissances actuelles de l'effet de la souche LGG sur le système immunitaire.



Probiotiques dans la littérature

- Plus de 15 000 articles sur Pubmed
- Évidences difficiles à démontrer:
 - Trop grande hétérogénéité (produits finis vs souches, dose, fréquence, durée, population, cibles, définitions...)
 - Lactobacillus rhamnosus GG: 670 articles
 - Probiotiques et grossesse: 370 articles (31 avec LGG)
 - Probiotiques et enfants: 1600 articles (123 avec LGG)



Lactobacillus rhamnosus GG



Pourquoi la souche LGG?

- L'une des souches les plus étudiée dans les études cliniques et les études d'interventions chez l'homme
- Initialement isolée d'un échantillon fécal provenant d'un homme en santé par Sherwood Gorbach et Barry Goldwin, d'où le « GG »
- Séquence génomique connue

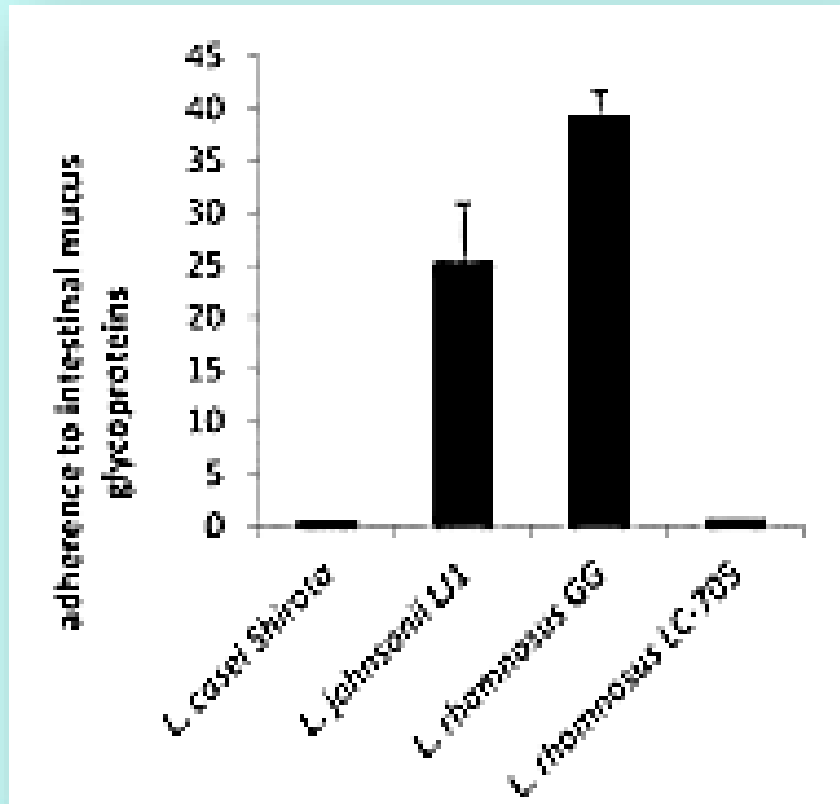


Propriétés du LGG

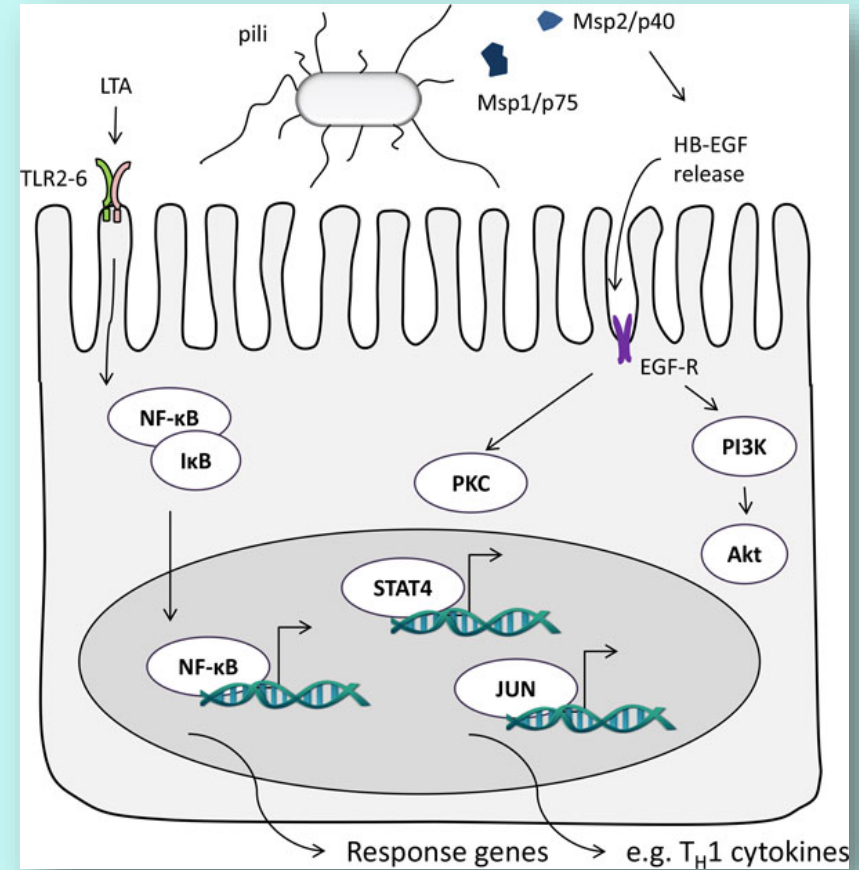
- Bonne résistance gastrique et biliaire
- Bonne colonisation
- Très forte capacité d'adhésion à l'épithélium intestinal
 - Pili et fimbria spécifiques
 - Persistance plus longue et en plus grande concentration
- Stimulation de la réponse immunitaire
 - acide lipotéichoïque (LTA)
- Sécrétion de substances antimicrobiennes et bactériocines
- Prévention de l'apoptose des cellules épithéliales intestinales
 - Diminution du TNF



Adhérence au mucus



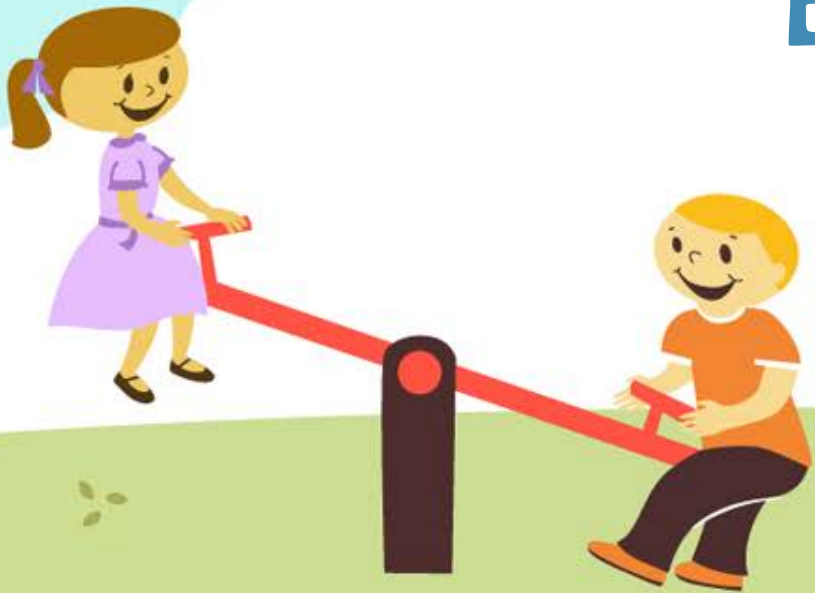
Interactions moléculaires du LGG avec les cellules épithéliales intestinales



Copyright © 2014 Segers and Lebeer; licensee BioMed Central Ltd.



Enfants et LGG



Méta-analyse 2013: LGG et gastro-entérite aigue chez l'enfant

- Mise à jour de la méta-analyse de 2007
- 15 études incluses dont 11 randomisées-contrôlées (n=2444)
- Diminution de la durée des diarrhées (- 1 jour, p=0,002)
- Meilleure efficacité avec dose ≥ 10 milliards par jour
- Effet plus marqué dans les populations européennes
- Effet positif autant en ambulatoire qu'en milieu hospitalier
 - Durée d'hospitalisation peu affectée (-0,82 jours, NS)



9.3.5 Probiotics

Active treatment with probiotics, in adjunct to ORS, is effective in reducing the duration and intensity of symptoms of gastroenteritis. Selected probiotics can be used in children with AGE (I, A) (strong recommendation, moderate-quality evidence).

New evidence has confirmed that probiotics are effective in reducing the duration of symptoms in children with AGE (I, A) (strong recommendation, moderate-quality evidence).

The use of the following probiotics should be considered in the management of children with AGE as an adjunct to rehydration therapy:

- *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* (I, A) (strong recommendation, low-quality evidence).

**ESPGHAN/ESPID
Evidence-based
Guidelines for the
Management of
Acute Gastroenteritis
in Children in Europe.
Update 2014**

Dose $\geq 10^{10}$ CFU/jour, 5-7 jours



Méta-analyse 2013: LGG et prévention des infections respiratoire chez l'enfant

- 4 études randomisées-contrôlées (n=1805)
 - Âge: 0 à 18 ans
 - Pays européens
 - Formes: lait enrichi avec LGG ou capsules
- Diminution de l'incidence des otites RR 0,76 (p=0,002)
- Diminution de l'incidence des infections respiratoires hautes RR 0,62 (p<0,001)
- Diminution de la prise d'antibiotiques RR 0,80 (p=0,0009)
- Pas de différence significative pour les infections respiratoires basses



Méta-analyse 2013: LGG et prévention des infections respiratoire chez l'enfant

- Limites:
 - Hétérogénéité dans les infections respiratoires incluses dans les études
 - Hautes: otite, sinusite, rhinite, pharyngite, rhume
 - Basses: bronchite, pneumonie
 - Peu de cas d'infections respiratoires basses dans les études incluses dans la méta-analyse
 - Doses très variables: 20 millions/jr à 10 milliard/jr
 - Certaines études incluaient aussi un prébiotique ou d'autres souches mélangées avec LGG



Méta-analyse 2011: LGG et douleur abdominale chez les enfants avec **trouble gastro-intestinal fonctionnel**

- 3 études cliniques randomisées-contrôlées (n=290)
- Sujets âgés entre 5-17 ans
- Dose LGG: 6-20 milliards par jour
- Durée: 4 à 8 semaines
- Europe et États-Unis



Méta-analyse 2011: LGG et douleur abdominale chez les enfants avec trouble gastro-intestinal fonctionnel

- LGG associé à une meilleure réponse (diminution ou disparition des douleurs) chez les enfants ayant un trouble GI fonctionnel (RR= 1,31 p=0,006), surtout ceux ayant un syndrome de l'intestin irritable (R=1,70 p=0,0004)
 - Diminution de la fréquence des douleurs pour le SII
 - Diminution de l'intensité des douleurs pour le SII
- Pas de différence dans les cas de dyspepsie fonctionnelle
- Limites:
 - inuline utilisée comme placebo dans l'une des études



Nouvelle étude clinique publiée en septembre 2015

- Étude contrôlée randomisée à double insu
- 52 enfants atteints du **SII** (Âge moyen 7 ans)
- Durée 4 semaines:
 - Placebo vs capsule avec 10 milliards LGG
 - Inuline présente dans les deux
- Diminution très significative de la sévérité de la douleur avec LGG à 1, 2, 3 et 4 semaines
- Amélioration du score fonctionnel à 2 semaines



Méta-analyse 2015: LGG et prévention des diarrhées associées à la prise d'antibiotiques

- 12 études randomisées-contrôlées (n=1499)
- 5 études chez l'enfant (n= 445)
- LGG vs contrôle: RR 0,49 (p=0,008)
 - Effet significatif surtout chez les enfants: diminution du risque de 23% à 9,6% (p=0,02)
 - Résultats non significatifs pour le Clostridium Difficile
 - Forme: surtout capsules, ouvertes et diluées dans l'eau
 - Pas d'effets secondaires
 - Beaucoup d'hétérogénéité dans les études



Méta-analyse 2015: LGG et prévention des diarrhées associées à la prise d'antibiotiques

- Recommandations:
 - Débuter l'administration de LGG dès le début de la prise des antibiotiques, pour éviter une modification du microbiote et la croissance de bactéries pathogènes
 - Continuer le probiotique pour toute la durée du traitement
 - Dose optimale incertaine
 - la meilleure efficacité rapportée (diminution du risque de 71%) était associée à la plus haute dose (10-20 milliards/jour)



Méta-analyse 2011: LGG et prévention des diarrhées nocosomiales chez les enfants

- Jusqu'à 27% des enfants hospitalisés auront une diarrhée nocosomiale
 - augmente durée et coût d'hospitalisation
- 3 études randomisées-contrôlées avec LGG en prophylaxie (admission)
- Total 1092 enfants âgés entre 1 mois et 18 ans
- Doses LGG : 1 milliard, 10 milliards et 12 milliards
- Formes: lait fermenté (100ml), capsule et sachet

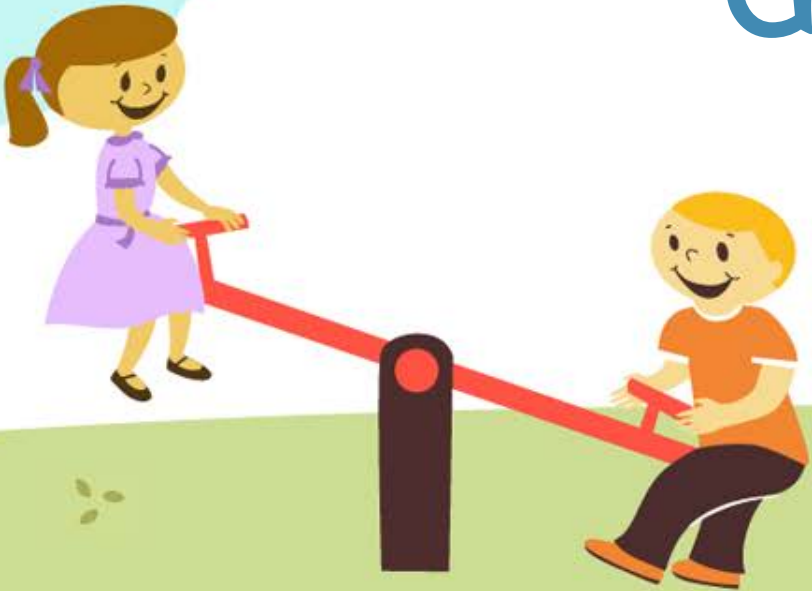


Méta-analyse 2011: LGG et prévention des diarrhées **nocosomiales** chez les enfants

- L'administration du LGG durant l'hospitalisation est associé avec une baisse significative des épisodes de diarrhées (RR 0,37 $p < 0,0001$) et des gastroentérites à rotavirus (RR 0,45 $p < 0,01$)
- Pas d'effet sur les infections asymptomatiques à rotavirus
- Pas d'effet sur la durée d'hospitalisation
- Aucun effet secondaire rapporté



Grossesse et probiotiques



Grossesse et probiotiques

- Études chez les femmes enceintes axées principalement sur les effets des probiotiques sur le nouveau-né
- Administration des probiotiques faite durant la grossesse ou durant l'allaitement
- Aucun transfert des probiotiques via le lait maternel
 - Mais augmente la diversité du microbiote des glandes mammaires
- Motherisk Team: probiotique = GRAS (generally recognized as safe)



Sécurité des probiotiques durant la grossesse

- Méta-analyse de 8 études contrôlées randomisées / n=1500
- La plupart des femmes ont commencé le traitement probiotique entre 32 et 36 semaines de grossesse et jusqu'à l'accouchement.
- Aucune augmentation de l'incidence des fausses couches ou des malformations.
- Pas de différence significative du poids de naissance , l'âge gestationnel, ou l'incidence de césarienne .



Intérêt des probiotiques durant la grossesse

- Modulation du microbiote de l'enfant
- Modulation de l'immunité chez l'enfant
- Prévention de l'**eczéma** chez le nourrisson
- Prévention des **allergies** dans les familles à risque
- Régulation de la glycémie pendant la grossesse



Dermatite atopique (eczéma)

- Fait partie de la triade atopique:
 - Eczéma - Allergie (rhinite allergique) – Asthme
 - Pas causé par une allergie mais augmente le risque de développer des allergies et l'asthme
- Touche 10-15% des enfants en Amérique du nord
 - Souvent ATCD familiaux d'atopie
 - Survient dans les premiers mois de vie chez 45% des enfants
 - Disparaît chez la majorité à l'adolescence mais épisodes à l'âge adulte chez 50%

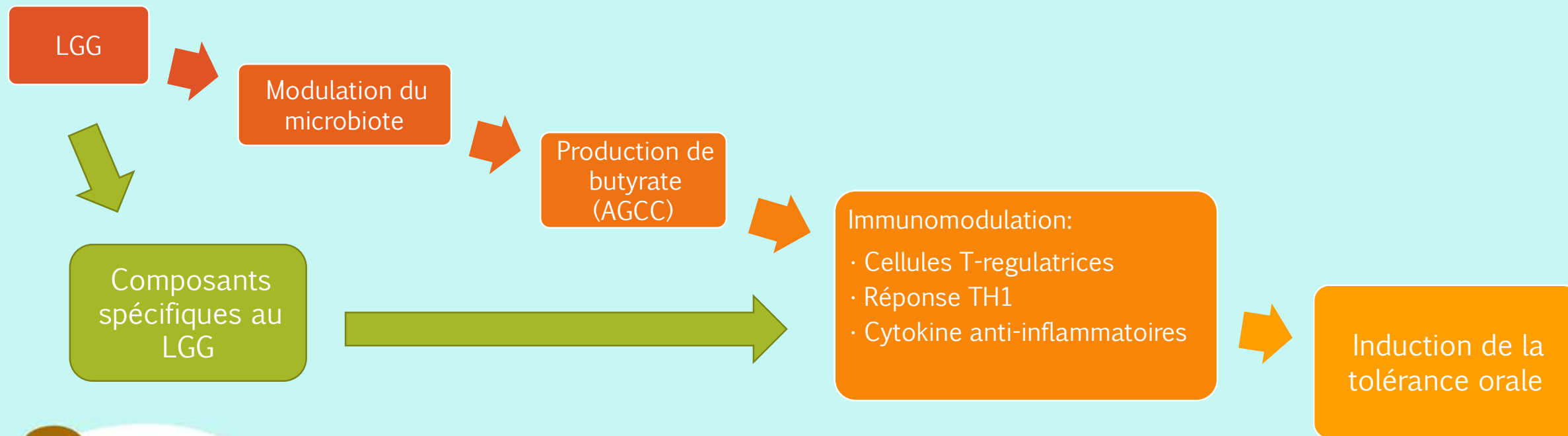


Probiotiques et **eczéma / atopie / allergies**

- Plusieurs méta-analyse dans les dernières années
- Administration de probiotiques durant la grossesse et dans les premiers jours de vie
- La plupart des méta-analyses ont démontré des effets bénéfiques significatifs des probiotiques sur la prévention de l'eczéma mais moins significatifs sur l'allergie et l'asthme
- Méta-analyse octobre 2015: 70 études, 4755 enfants
 - Diminution du risque d'eczema de 22% avec les probiotiques ($p=0,0003$)



LGG et allergies



Adapté de Cosenza 2015



Grossesse et prévention des allergies

World Allergy Organization (WAO): nouvelles guidelines 2015 suggèrent:

- a) l'utilisation de probiotiques chez les femmes enceintes à haut risque d'avoir un enfant allergique
- b) l'utilisation de probiotiques chez les femmes qui allaitent des nourrissons à haut risque de développer une allergie
- c) l'utilisation de probiotiques chez les nourrissons à haut risque de développer une allergie

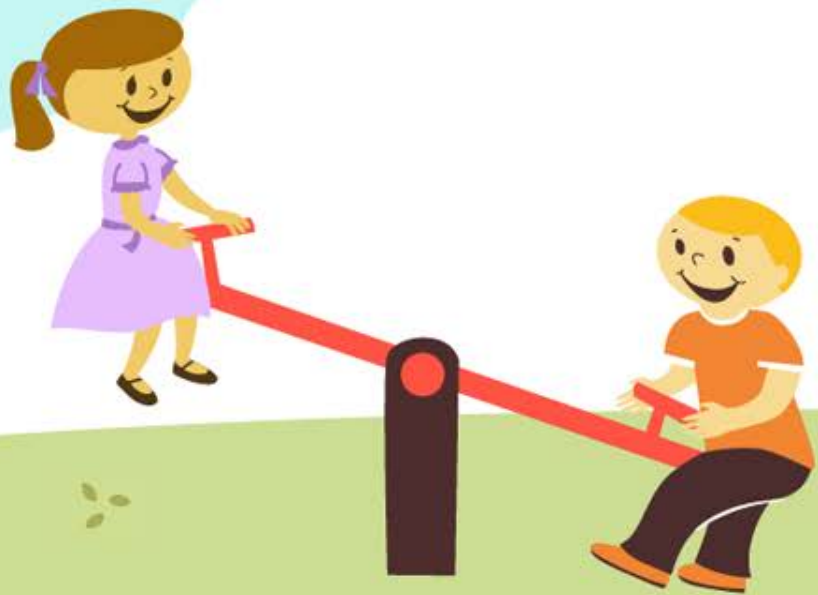


LGG: autres applications

- Entérocolite nécrosante: diminution de l'incidence chez les prématurés de très petit poids
- Candida: Prévention de la colonisation chez les prématurés
- Carie dentaire: Diminution du développement de la carie par inhibition du *Streptococcus mutans* dans la cavité orale
- Fibrose kystique: Diminution des exacerbations pulmonaires chez les patients colonisés avec *P. aeruginosa*



Où trouver le LGG?



Produits sur le marché contenant la souche LGG



Merci de votre attention

Des questions?



Références

- West CE et Jenmalm MC. Transfer of probiotic bacteria from mother to child: a matter of strain specificity? JPGN 2015;61(2):157-158.
- Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotic. World allergy organ J 2015;8:4.
- Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? Canadian Family Physician 2011;57(3):299-301.
- Szajewska H, Guarino A et al. Use of probiotics for management of Acute Gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics. JPGN 2014;58:531-539.
- Cosenza L, Nocerino R et al. Bugs for atopy: The Lactobacillus rhamnosus GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. Beneficial Microbes 2015;6(2):225-232.
- TreveN P, Mrak V et al. Administration of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG and Lactobacillus gasseri K7 during pregnancy and lactation changes mouse mesenteric lymph nodes and mammary gland microbiota. J Dairy Sci 2014;98(4):2114-2128.

Références

- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59(1): 132-152.
- Szajewska H, et Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Sep 13. doi: 10.1111/apt.13404. [Epub ahead of print]
- Szajewska H, Wanke M et Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:1079-1087.
- Horvath A, Dziechciarz P et Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1302-1310.
- Liu S et al. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Indian Pediatr. 2013 Apr;50(4):377-381.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M et al. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children- updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:467-476.

Références

- Szajewska H, Ruszczynski M et Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. J pediatr 2006;149:367-372.
- Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions. Microbial Cell Factories. 2014;13(Suppl 1):S7.
- Mazoni P et al. Oral supplementation with Lactobacillus casei subspecies rhamnosus prevent enteric colonization by Candida species in preterm neonates: a randomized study. Clin Infect Dis 2006;42:1735-1742.
- Nase L, Hatakka K et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamonosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. Caries Res 2001;35:412-420.
- Bruzzese E, Raia V et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patient with cystic fibrosis: A pilot study. Clinical nutrition 2007;26:322-328.
- Cruchet S, Furnes R et al. The use of probiotic in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American Experts. Pediatr Drugs 2015;17:199-216.

Références

- Manzoni P, Lista G, Gallo E et al. Routine Lactobacillus rhamnosus GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6 years cohort study. Early Human Development 2011;87S:S35-S38.
- Laitinen K, Poussa T, Isolauri E; the Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2008; Nov 19:1-9.
- Kianifar H, Jafari SA et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized clinical trial. Electronic Physician 2015 sept 16;7(5):1255-1260.
- Zuccoti G, Meneghin F et al. Probiotic for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy 2015;70:1356-1371.
- Canani RB, Sangwan N et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in foof allergic infants. The ISME Journal 2015 Sep 22. [Epub ahead of print]