

Probiotiques et intestin irritable : à propos d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur l'efficacité du mélange de souches Lactibiane Référence sur les symptômes associés à l'intestin irritable.

Sophie DROUAULT-HOLOWACZ*, Séverine BIEUVELET*, André BURCKEL*,
Philippe MARTEAU**

RÉSUMÉ

Un intérêt croissant est porté au rôle du micro-biote dans la pathogénie de l'intestin irritable et aux probiotiques pour tenter de l'améliorer dans son ensemble ou dans certains de ses composants (notamment les douleurs abdominales). Nous avons évalué l'efficacité d'un complément alimentaire à

base de probiotiques, Lactibiane Référence, sur les symptômes associés aux troubles fonctionnels intestinaux (TFI). Cent seize patients souffrant de TFI identifiés selon les critères de Rome II ont été inclus dans une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo. Ils ont reçu pendant

* PiLeJe, 37 quai de Grenelle, Bâtiment Pollux, 75738 Paris Cedex 15, France.

** Paris 7 University and AP-HP, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France..

4 semaines un placebo ou Lactibiane Référence (1.10¹⁰ ufc une fois par jour). Les symptômes étudiés ont inclus l'inconfort, la douleur abdominale, la fréquence et la qualité des selles et la qualité de vie (évaluée par les échelles SF36 et FDD-QOL). 100 sujets ont terminé l'étude (48 sous Lactibiane Référence, 52 sous placebo). Le mélange probiotiques ne s'est pas révélé supérieur au placebo dans l'amélioration du score global de TFI (42,6 % vs 42,3 % d'amélioration). Par contre, la diminution de la douleur abdominale entre la première et la dernière semaine de traitement était significativement

plus importante chez les patients ayant consommé Lactibiane Référence (- 41,9 % vs - 24,2 %, $p = 0,048$). De plus, l'analyse des sous-groupes a permis de mettre en évidence une augmentation dès la première semaine de traitement de la fréquence des selles chez les patients souffrant de TFI avec constipation prédominante ($p = 0,043$).

Méd. Nut., 2007, 43, 4 : 157-160

Mots clés : troubles fonctionnels intestinaux, essai randomisé contrôlé, probiotiques.

ABSTRACT

There is increasing evidence for a role of the endogenous microbiota in the pathogenesis of irritable bowel syndrome and a growing interest in evaluating probiotics in this situation either trying to improve overall symptoms or some of them (especially abdominal pain). We investigated the efficiency of a probiotic dietary supplement, Lactibiane Référence, on symptoms of IBS. 116 patients with Intestinal Bowel Syndrome (IBS) fulfilling the Rome II criteria were randomized in a parallel group, double-blind study to receive a placebo or Lactibiane Référence for four weeks. The symptoms that were monitored weekly included discomfort, abdominal pain, and stool frequency and quality. Quality of life was assessed before and at the end of the treatment using the SF36 and FDD-QOL

questionnaires. 100 subjects completed the study (48 Lactibiane Référence, 52 placebo). Lactibiane Référence was not superior to the placebo in relieving symptoms of IBS (42.6 % vs 42.3 % improvement). However, the decrease of abdominal pain between the first and the fourth week of treatment was significantly higher in probiotic treated patients (- 41.9 % vs - 24.2 %, $p = 0,048$). Interesting findings from the IBS sub-groups were also observed such as an increase of stool frequency in the constipated sub-group from the first week of probiotic treatment ($p = 0.043$).

Méd. Nut., 2007, 43, 4 : 157-160

Key-words : Irritable bowel syndrome, Randomized controlled trial, Probiotics.

INTRODUCTION

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) constituent une affection fréquente, notamment en médecine générale [1]. Ils occasionnent une importante demande de soins car ils altèrent significativement et souvent durablement la qualité de vie. La pathogénie des symptômes est complexe et multifactorielle et il a ainsi été montré qu'elle implique des troubles de la motricité digestive (hypermotilité ou hypomotilité), une altération de

la sensibilité viscérale, ainsi que souvent des facteurs psychiques et alimentaires. Un changement (composition, nombre et activité métabolique) de la microflore intestinale (microbiote) pourrait être à l'origine de la micro-inflammation intestinale observée chez les malades souffrant de TFI. Le traitement des TFI doit améliorer à la fois la douleur ou l'inconfort abdominal et les troubles du transit. Le placebo est souvent efficace et peu de traitements ont démontré une efficacité supérieure [2]. Ces dernières années, plusieurs études réalisées en double aveugle ont commencé à évaluer

l'efficacité des probiotiques dans la réduction des symptômes observés lors des TFI et notamment des douleurs abdominales [3, 4]. Les probiotiques sont des micro-organismes ingérés vivants capables d'exercer des effets bénéfiques sur la santé et le bien-être de l'hôte éventuellement par action sur l'écosystème intestinal et/ou l'immunité.

Notre étude, publiée *in extenso* dans Gastroentérologie Clinique et Biologique [5] a porté sur l'efficacité du complément alimentaire probiotique Lactibiane Référence 2,5 g. Lactibiane Référence est un mélange de 4 souches de bactéries lactiques probiotiques conditionné en poudre sous forme de sachet : *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus acidophilus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA104. Il contient une concentration élevée de bactéries revivifiables: 4×10^9 bactéries/g.

MÉTHODOLOGIE

Cette étude réalisée en double aveugle contre placebo incluait 116 patients répondant aux critères de Rome II et recrutés par 23 médecins généralistes en France.

Chaque semaine, les patients ont rempli un questionnaire relatif à leurs symptômes. Le critère principal de jugement (score global de TFI) a été le pourcentage de sujets ayant répondu positivement à la question posée à 4 semaines de traitement "Pendant la semaine passée, estimez vous que vos symptômes ont été suffisamment soulagés par rapport à vos habitudes?" [6]. Les patients ont également répondu chaque semaine à la question suivante : "Pendant la semaine passée considérez vous que vos symptômes de douleurs et inconfort ont été soulagés complètement, soulagés nettement, soulagés un peu, inchangés, pire que d'habitude" [7]. Les critères secondaires de jugement ont inclus une évaluation de la douleur abdominale par les patients sur une échelle visuelle analogique de 10 cm (0 : pas de douleur ; 10 : douleur maximale inimaginable), ainsi que des mesures de la fréquence et de la consistance des selles (très dures, dures, moulées, molles, liquides). De plus les patients ont rempli deux questionnaires

de qualité de vie et de bien être, le questionnaire FDD-QOL spécifique des TFI [8] et la version française du questionnaire généraliste SF-36 [9].

RÉSULTATS

Cent sujets ont terminé l'étude (48 sous Lactibiane Référence et 52 sous placebo). Les troubles du transit étaient répartis en 29 % de constipation (C-TFI), 29 % de diarrhée (D-TFI) et 41 % d'alternance diarrhée/constipation (A-TFI) (1 % non classifié).

Après 4 semaines de complémentation, le soulagement du score global de TFI était strictement identique dans les 2 groupes : 42,6 % contre 42,3 % pour le mélange probiotiques et le placebo respectivement.

Cependant, la diminution de la douleur abdominale s'est révélée significativement plus importante dans le groupe Lactibiane Référence que dans le groupe placebo : - 41,9 % contre - 24,2 %, $p = 0,048$.

Dans la population constipée, le nombre de selles était également significativement plus important chez les patients complémentés avec Lactibiane Référence. Cet effet sur le transit a été observé dès la première semaine de complémentation ($p = 0,043$ à la fin de la première semaine ; $p = 0,026$ à la fin de la seconde semaine, $p = 0,049$ à la fin de la troisième semaine).

L'analyse des questionnaires de qualité de vie a révélé des évolutions positives et significatives en 4 semaines dans le domaine du confort digestif pour le groupe Lactibiane Référence. L'amélioration significative a été mise en évidence sur la gêne occasionnée par des flatulences ($p = 0,037$), le réveil la nuit lié à des douleurs ou des troubles digestifs ($p = 0,031$), la nécessité de desserrer la ceinture voir de s'allonger après les repas ($p = 0,010$) ainsi que la difficulté de réaliser les activités de loisirs ($p = 0,038$). La gêne occasionnée par des ballonnements était significativement améliorée dans les deux groupes : $p = 0,013$ et $0,028$ pour les groupes Lactibiane Référence et placebo respectivement.

CONCLUSION

À ce jour, 13 études cliniques randomisées en double aveugle contre placebo ont été publiées sur les probiotiques chez des sujets souffrant de TFI. Elles n'ont pas apporté de preuves irréfutables mais suggèrent fortement que certaines souches ou associations de souches seraient bénéfiques pour soulager un ou plusieurs symptômes associés aux TFI, notamment comme dans notre étude les douleurs et/ou les ballonnements. Démontrer l'efficacité d'une thérapeutique ou d'une complémentation dans cette affection est en effet difficile du fait d'un effet

placebo important et de la complexité des mécanismes physiopathologiques en jeu.

Notre étude récente réalisée avec le mélange probiotiques Lactibiane Référence sur 100 patients souffrants de TFI a permis de mettre en évidence que la consommation d'un sachet de Lactibiane Référence 2,5 g par jour pendant 4 semaines permet de réduire de 42 % les douleurs abdominales associées aux TFI et de diminuer l'inconfort digestif (ballonnement, flatulence). Cette complémentation s'accompagne également d'une amélioration du transit chez les sujets à prédominance constipée. L'intégralité de cette étude est en cours de publication dans la revue *Gastroentérologie Clinique et Biologique* [5].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. THOMPSON W.G., LONGSTRETH G.F., DROSSMAN D.A., HEATON K.W., IRVINE E.J., MULLER-LISSNER S.A. – Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 45, 1999, Suppl. 2, II43-II47.
2. LESBROS-PANTOFlickOVA D., MICHETTI P., FRIED M., BEGLINGER C., BLUM A.L. – Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol*, 2004, Ther 20, 1253-1269.
3. FLOCH M.H. – Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome: analysis of the literature. *J. Clin. Gastroenterol*, 2005, 39, S243-S246.
4. YOUNG P., CASH B.D. – Probiotic use in irritable bowel syndrome. *Curr. Gastroenterol*, 2006, Rep 8, 321-326.
5. DROUALUT-HOLOWACZ S., BIEUVELET S., BURCKEL A., CAZAUBIEL M., DRAY X., MARTEAU P. – A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin. Biol.*, 2008, in press.
6. KELLOW J., LEE O.Y., CHANG F.Y., THONGSAWAT S., MAZLAM M.Z., YUEN H., GWEE K.A., BAK Y.T., JONES J., WAGNER A. – An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2003, 52, 671-676.
7. MULLER-LISSNER S.A., FUMAGALLI I., BARDHAN K.D., PACE F., PECHER E., NAULT B., RUEGG P. – Tegaserod, a 5-HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol*, 2001, Ther 15, 1655-1666.
8. CHASSANY O., MARQUIS P., SCHERRER B., READ N.W., FINGER T., BERGMANN J.F., FRAITAG B., GENEVE J., CAULIN C. – Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut*, 1994, 44, 527-533.
9. LEPLEGE A., ECOSSE E., VERDIER A., PERNEGERT V. – The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J. Clin. Epidemiol*, 1998, 51, 1013-1023.