



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS

29 mars 2006

**LACTEOL 170 mg, gélule, boîte de 20 gélules sous plaquette thermoformée**

**Code CIP : 322 070.7**

**LACTEOL 170 mg, gélule, boîte de 20 gélules sous films thermosoudés\***

**Code CIP : 338 269.2**

*Lactobacillus* LB\* inactivés (5 milliards) et 80 mg de milieu de culture\*\* fermenté (neutralisé).

\**Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii*

\*\* Composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, extrait de levure, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau purifiée

**LACTEOL 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose, boîte de 10**

**Code CIP : 330 736.0**

*Lactobacillus* LB\* inactivés (10 milliards) et 160 mg de milieu de culture\*\* fermenté (neutralisé).

\**Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii*

\*\* Composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, extrait de levure, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau purifiée

**Laboratoires AXCAN PHARMA SA**

Motif de la demande : Demande de maintien de l'agrément aux collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

# 1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

## 1.1 Principes actifs

### LACTEOL 170 mg, gélule sous plaquette thermoformée et sous films thermosoudés

*Lactobacillus* LB\* inactivés (5 milliards) et 80 mg de milieu de culture\*\* fermenté (neutralisé).

\**Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii*

\*\* Composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, extrait de levure, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau purifiée

### LACTEOL 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

*Lactobacillus* LB\* inactivés (10 milliards) et 160 mg de milieu de culture\*\* fermenté (neutralisé).

\**Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii*

\*\* Composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, extrait de levure, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau purifiée

## 1.2 Indications

### LACTEOL 170 mg, gélule :

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée **chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.**

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...).

### LACTEOL 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose :

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée :

en complément de la réhydratation, **chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans,**

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...).

## 2. DONNEES DISPONIBLES

### 2.1 Données fournies en 2004-2005 dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu

La consultation des bases de données Micromedex (1974-2004), Pascal et Medline (1951-2004) n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité ni de préciser sa quantité d'effet.

Le laboratoire a fait état de trois méta-analyses portant sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë et de 2 études cliniques chez l'enfant.

- La méta-analyse de Szajewska et al. 2001<sup>1</sup>

Elle a évalué l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *Sacharomyces boulardii*, *L. acidophilus LB*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*) dans le traitement et la prévention de la diarrhée aiguë infectieuse chez l'enfant et le nourrisson. Cette méta-analyse a porté sur 13 études cliniques dont seulement 2, BOULOUCHE (1994) et SIMAKACHORN (2000) ont concerné *L. acidophilus*, principe actif de LACTEOL.

En conséquence, les résultats de cette méta analyse ne peuvent être appliqués spécifiquement à *Lactobacillus*.

La méta-analyse a inclus des études cliniques publiées, contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle. Ces études ont porté sur des nourrissons et des enfants (d'âge allant de 1 à 48 mois) présentant des diarrhées aiguës (c'est à dire plus de 3 pertes ou selles aqueuses en 24 heures) de durée  $\leq 7$  jours. Le nombre total d'enfants inclus dans les études n'est pas connu.

Résultats :

Les probiotiques ont réduit significativement la durée de la diarrhée comparativement au placebo en particulier dans le cas des gastro-entérites à rotavirus. La réduction de la durée de diarrhée a été de 18,2 heures,  $p < 0,0001$ .

Une méta-analyse des études réalisées en prévention n'a pas été possible compte tenu de l'hétérogénéité clinique et des résultats statistiques.

---

<sup>1</sup> H Szajewska et al, probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children : A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials, Journal of pediatric gastroenterology and Nutrition, 33:S17-S25, October 2001.

- La méta-analyse Van Niel 2002<sup>2</sup>

Elle a évalué l'efficacité du *Lactobacillus* dans le traitement de la diarrhée aiguë infectieuse de l'enfant.

Cette méta-analyse a inclus 9 études cliniques, publiées entre 1966 et 2000.

Ces études étaient contrôlées versus placebo, randomisées, en aveugle, en groupes parallèles. Elles ont inclus des enfants hospitalisés, âgés de 1 à 37 mois avec diarrhée aiguë d'origine infectieuse. Les enfants récemment traités par des antibiotiques ont été exclus de la méta-analyse.

Les patients ont également tous reçu des sels de réhydratation par voie orale.

Les études ont comparé la durée et la fréquence de la diarrhée dans les 2 groupes de patients traités.

Résultats :

En raison de l'absence de valeurs individuelles, l'évaluation de l'effet du *Lactobacillus* sur la réduction de la durée de la diarrhée n'a porté que sur 7 études cliniques et son effet sur la réduction du nombre de selles a été évalué sur 3 études seulement.

Le *Lactobacillus* a réduit la durée de la diarrhée de 0,7 jour (intervalle de confiance 95%, 0,3 à 1,2 jour) et la fréquence de la diarrhée au deuxième jour d'un facteur de 1,6 (intervalle de confiance 95%; 0,7 à 2,6) par rapport au placebo.

Commentaires :

- Certaines études ont exclu des enfants souffrant de déshydratation sévère.
- La plupart des sujets inclus étaient hospitalisés.
- Les souches de *Lactobacillus* différaient selon les études.
- La durée de traitement dans chaque étude n'est pas connue
- Les méthodes de mesure de l'intensité de la diarrhée, le mode d'administration du *Lactobacillus*, les critères de définition de la diarrhée ont différencié d'une étude à l'autre.
- Le degré de significativité (p) des résultats n'est pas indiqué.

Selon les auteurs de la méta-analyse, dans la plupart des cas, une réhydratation par voie orale aurait suffi à traiter la diarrhée. En conclusion, une quantité d'effet réduite a été observée avec les probiotiques. Les diarrhées infectieuses guérissent spontanément en 3 à 5 jours et le risque majeur est la déshydratation qu'il faut prévenir par l'utilisation de soluté de réhydratation adapté. L'utilisation des Lactobacilles permet de réduire la durée de la diarrhée de 0,7 jour.

---

<sup>2</sup> Cornelius W. Van Niel et al, lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis, Pediatrics vol 109, n°4 April 2002.

- La méta-analyse de HUANG J.S et al 2002<sup>3</sup>:

- Objectif de l'étude:

Déterminer l'efficacité des probiotiques dans la réduction de la diarrhée aiguë de l'enfant de moins de 5 ans.

- Méthodologie :

Cette méta-analyse a inclus 18 études cliniques publiées entre 1974 et 2001. 17 études ont été publiées après 1987.

Ces études étaient contrôlées versus placebo ou traitement de comparaison et randomisées. Elles ont porté sur des enfants de moins de 5 ans souffrant de diarrhée aiguë datant de moins d'une semaine et recevant des probiotiques dont *Lactobacillus GG* (9 études), *B. Infantis*, *L. Acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. Boulardii* et *S. Thermophilus*.

1917 enfants ont été inclus dans l'ensemble de ces études. Leur répartition dans les différents groupes n'est pas indiquée.

La méta-analyse a évalué la durée de la diarrhée chez les enfants recevant un traitement probiotique versus le groupe contrôle.

- Résultats :

L'association de probiotiques à une réhydratation a montré une réduction de la durée de la diarrhée aiguë de 0,8 jour,  $p < 0,001$ .

Les deux études cliniques effectuées chez l'enfant sont présentées ci après :

- L'étude Bouloche et al 1994<sup>4</sup>:

Objectif de l'étude:

Etudier, pendant trois années consécutives, l'efficacité de l'adjonction d'une préparation à base de *Lactobacillus LB* tués à un protocole comprenant réhydratation et régime chez des enfants présentant un « syndrome diarrhéique aigu ».

Méthodologie :

Cette étude contrôlée a été réalisée en double aveugle contre placebo, un troisième groupe ayant reçu du lopéramide. Au total, 103 nourrissons et jeunes enfants âgés de 1 mois à 4 ans et demi ont été inclus. Trois paramètres ont été retenus pour évaluer l'efficacité des traitements : le délai de survenue de la dernière selle anormale, la durée de la période sans selle et le délai de survenue de la première selle normale (ce dernier point constituant un signe objectif de guérison clinique).

Résultats :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les proportions d'enfants guéris dans les trois groupes de traitements. Cependant, alors que la durée moyenne de survenue de la dernière selle anormale n'a pas été différente dans les trois groupes réhydratés oralement, la préparation à base de *Lactobacillus LB* a réduit de plus de 27 heures en moyenne la durée de survenue de la première selle normale ( $p = 0,05$  par rapport aux deux autres groupes) par réduction de la période sans selle, que l'examen virologique montre ou non la présence d'un *Rotavirus*.

---

<sup>3</sup> HUANG et al, efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children a meta-analysis, digestive diseases and sciences, vol 47, N° 11, November 2002., pp 2625-26 34.

<sup>4</sup> BOULOCHÉ J. et al, traitement des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant, Ann. Pédiatr. 1994, 41 (7) : 1-7.

- L'étude Simakachorn et al (2000)<sup>5</sup> :

#### Objectif de l'étude :

Etudier l'efficacité du Lactéol, contenant un lyophilisat de *Lactobacillus* LB tués par la chaleur, en association à la réhydratation orale.

#### Méthodologie :

Cet essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double aveugle a été réalisé de septembre 1995 à août 1996.

Des enfants âgés de 3 à 24 mois, ayant une diarrhée aiguë avec émission de selles fréquentes et liquides (au moins 4 selles dans les 24 dernières heures) et une déshydratation « légère à modérée », ont été inclus dans cette étude.

Ils étaient d'abord réhydratés par voie orale (4 premières heures) puis étaient alimentés en alternance avec une solution de réhydratation orale et un lait maternisé ou du lait maternel. Ils recevaient, en parallèle, un sachet contenant 10 milliards de *Lactobacillus* LB ou un placebo lors de leur admission, puis toutes les 12 heures jusqu'à un total de 5 doses. Au total, 73 enfants (37 avec *Lactobacillus* LB, 36 avec placebo) ont été inclus dans cette étude dont le principal critère de jugement était l'évaluation clinique de la durée de la diarrhée. Un Rotavirus avait été mis en évidence chez 50% des enfants de chaque groupe.

#### Résultats :

La durée moyenne de la diarrhée a été significativement plus faible dans le groupe sous *Lactobacillus* LB (43,4 heures) que dans le groupe sous placebo (57 heures, p=0,034).

Les auteurs ont donc conclu à l'efficacité de l'association de *Lactobacillus* LB à la réhydratation orale dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant.

Six études ont été jointes au dossier mais concernent d'autres indications que celle de l'AMM, à savoir :

- le traitement du côlon irritable par Lactéol (Halpern et al, 1996),
- l'utilisation de *Lactobacillus* LB chez des patients atteints de diarrhée chronique (Xiao et al, 2003),
- l'amélioration du taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* (Canducci et al 2000, Cocconier 1998)
- l'apport des probiotiques dans la prévention des infections bactériennes graves des voies urinaires et dans l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés (Dani 2002)
- l'effet de *Lactobacillus* LB sur les douleurs abdominales récurrentes liées à une intolérance au lactose chez l'enfant (Bargaoui 2004)

- L'étude Salazar-Lindo (2004-2005) :

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de Lactéol 340 mg versus placebo chez 80 enfants âgés de 3 mois à 4 ans et ayant une diarrhée avec déshydratation faible ou modérée.

Les patients ont reçu soit 2 sachets\*\* de Lactéol à la première prise puis 1 sachet toutes les 12 heures pendant un maximum de 4,5 jours (n = 40), soit un placebo (n=40).

---

<sup>5</sup> Evaluation clinique de l'adjonction d'un lyophilisat de lactobacillus acidophilus tué par la chaleur à la réhydratation orale dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant. J. Pediatr. Gastroenterol. Nut. 2000; 30:68-72.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été le délai entre la prise du traitement (H0) et la fin de la diarrhée. La fin de la diarrhée a été définie comme le moment d'apparition de la première selle normale suivie de deux selles normales consécutives ou l'absence de selles pendant 12 heures.

Le protocole avait prévu des analyses exploratoires afin de déterminer l'influence de l'âge, de la durée de l'épisode à H0 et de la présence de *Rotavirus*.

Résultats :

L'analyse en ITT a été réalisée sur les 80 patients inclus. 3 patients ont arrêté le traitement (déshydratation sévère, retrait de consentement et perdu de vue).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la durée de la diarrhée.

Une analyse complémentaire en sous-groupes (3 mois-2 ans et 2-4 ans ) n'a également pas mis en évidence de différence significative entre les 2 traitements.

Une autre analyse complémentaire en sous-groupes sur la durée de l'épisode diarrhéique à l'inclusion :  $\leq 24$  heures ou  $\geq 24$  heures a montré une différence significative entre les 2 traitements ( $p = 0,044$ ) dans le sous-groupe des patients ayant une diarrhée durant plus de 24 heures.

Commentaires :

- Il n'est méthodologiquement pas licite de chercher une significativité statistique dans un sous-groupe de patients lorsque l'analyse globale ne montre pas de significativité statistique.
- Dans tous les cas, cette analyse en sous-groupe était exploratoire, ne permettant pas de conclure à l'efficacité du Lactéol dans cette sous-population.
- La multiplication des analyses augmente le risque de conclure à tort à une efficacité. Un ajustement de  $p$  aurait dû être effectué. Dans ce cas, l'analyse conduite dans le sous-groupe des diarrhées de plus de 24 heures ne montre pas de différence statistiquement significative.
- Le choix de la population ayant une diarrhée de durée  $\geq 24$  heures » pour juger de l'efficacité du Lactéol versus placebo n'est pas argumenté.

Compte tenu de ces éléments, et de l'absence de mise en évidence de différence significative sur le critère principal, cette étude ne permet pas d'évaluer l'éventuelle efficacité de Lactéol.

---

\* un sachet contient  $10^{10}$  *Lactobacillus acidophilus*

## 2.2 Données fournies en 2006 dans le cadre de la demande de maintien de l'agrément aux collectivités

Les nouvelles données sont présentées ci-dessous.

### 1. Etudes dans le traitement de la diarrhée

- Etude Xiao (2003)<sup>6</sup>

#### Objectif de l'étude :

Etudier l'efficacité du Lactéol, contenant un lyophilisat de *Lactobacillus* LB tués par la chaleur versus Lacidophilin® contenant du *Lactobacillus acidophilus* vivant, chez des patients atteints de diarrhée chronique.

#### Méthodologie :

Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, a été réalisé de juillet à novembre 1998.

137 patients de plus de 16 ans, ayant plus de trois selles anormales par jour et atteints de diarrhée chronique depuis plus de deux mois, ont été inclus dans cette étude.

Ces patients recevaient, 2 gélules contenant 5 milliards de *Lactobacillus* LB 2 fois par jour (n=69) ou 5 comprimés de Lacidophilin® 3 fois par jour (n=64).

Quatre patients sont sortis d'étude prématurément pour vomissements (1 dans le groupe *Lactobacillus acidophilus* LB 2 et 3 dans le groupe Lacidophilin®).

Le principal critère de jugement était l'évaluation de la fréquence journalière des selles à 2 et 4 semaines.

#### Résultats :

A deux semaines, la fréquence journalière des selles a été significativement diminuée dans le groupe Lactéol par rapport au groupe Lactophilin® (1,88 +/- 1,24 vs 2,64 +/- 1,12, p<0,05).

Cette différence a été confirmée à 4 semaines (1,39 +/- 0,92 vs 2,19 +/- 1,05, p<0,05).

Les effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes.

#### Commentaires :

Lactophilin® n'est pas commercialisé en France.

La quantité de *L. acidophilus* par comprimé de Lactophilin® n'est pas connue.

En l'absence d'une validation par comparaison à un groupe placebo, cette étude ne permet pas de préciser l'éventuelle quantité d'effet de *Lactobacillus* LB tués.

- Etude Li Xie Bin (1995)<sup>7</sup>

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du Lactéol® versus deux antiseptiques intestinaux (furazolidone et berberine) utilisés en Chine mais sans AMM en France dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant.

#### Commentaires :

- Ces produits n'ont pas d'AMM en France.

- les résultats font état de comparaisons avant/après traitement. Les résultats dans chacun des groupes ont été comparés en fin d'étude mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

---

<sup>6</sup> Xiao et al., Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed lactobacillus acidophilus LB in patients with chronic diarrhea. Adv. Ther. Sep-Oct 2003; 20 : 253-60

<sup>7</sup> Li Xie Bin et al., Etude contrôlée du Lactéol fort sachets versus furazolidone ou berberine dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. Annales de pédiatrie, 1995; 42 : 396-401.

- Les critères de jugement étaient nombreux et non hiérarchisés (nombre de selles, aspect, teneur en eau, vomissements, ballonnements, douleurs abdominales, et fièvre). Compte tenu de ces insuffisances méthodologiques rédhibitoires, cette étude ne peut être prise en compte par la commission de la transparence.

- Abstract Bargoui (2004)<sup>8</sup>

Cet abstract d'une étude non comparative, ouverte, dans une indication non validée par l'AMM (douleurs abdominales récurrentes liées à une intolérance au lactose) ne peut être pris en compte par la commission de la transparence, en respect des exigences méthodologiques de la communauté scientifique.

## 2. Etudes de pharmacologie clinique

Six études (Lievin-Lemoal et al., Moyen et al., Coconnier et al. (3) , Chauvière et al.) dont les objectifs étaient de déterminer l'impact de Lactéol sur la flore intestinale et les souches infectieuses à l'origine des diarrhées ont également été fournies.

Ces données ne permettent pas de déterminer une éventuelle quantité d'effet de Lactéol dans son indication.

---

<sup>8</sup> Bargoui et al., Effet de Lactobacillus acidophilus LB sur les douleurs abdominales récurrents liées à une intolérance au lactose chez l'enfant . Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 39 : S376, 2004.

3 Etudes dans la prévention de l'entérococolite ulcéronécrosante  
Trois publications ont été fournies par le laboratoire.

- Etude Hoyos<sup>9</sup> (1999)

Cette étude a évalué la réduction de l'incidence des entérococolites ulcéronécrosantes par une association de 2 probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium infantis*) chez des nourrissons admis en unité de néonatalogie ou de réanimation.

Il s'agit d'une étude non randomisée, non contrôlée, ouverte qui ne permet pas de préciser une éventuelle quantité d'effet de l'association de ces probiotiques dans cette affection.

- Etude Lin<sup>10</sup> (2005)

Cette étude monocentrique (menée en Chine), randomisée, a évalué l'efficacité d'une association de 2 probiotiques de (*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium infantis*) sur la réduction de l'incidence et de la sévérité des entérococolites ulcéronécrosantes chez des nouveau-nés prématurés de moins de 1,5 kg ayant débuté la nutrition entérale et en vie après 7 jours.

Les nouveau-nés (n=367) ont reçu une alimentation avec ou sans probiotiques (125 mg/kg, 2 fois par jour) jusqu'à leur sortie du service.

Le critère principal était la survie ou l'incidence de l'entérococolite ulcéronécrosante ( $\geq$  stade 2 selon la classification de Bell).

La durée de suivi des enfants n'est pas précisée.

Résultats :

	Groupe <b>avec</b> probiotiques (n=180)	Groupe sans probiotique (n=187)	Valeurs de p
Décès ou entérococolites ulcéronécrosantes $\geq$ stade 2	9 (5%)	24 (12,8%)	0,009
Enterocolites ulcéronécrosantes stade 2 ou 3	2 (1,1%)	10 (5,3%)	0,04
Décès	7 (3,9%)	20 (10,7%)	0,009

L'incidence des décès et des cas d'entérococolites ulcéronécrosantes a été significativement plus faible dans le groupe avec probiotiques (versus sans probiotique).

Les auteurs ne discutent pas les causes de décès, n'argumentent pas la différence observée et suggèrent la mise en place de nouveaux essais randomisés pour vérifier l'efficacité de la stratégie utilisant des probiotiques.

Par ailleurs, la tolérance n'a pas été évaluée dans cette étude et aucune donnée de suivi à long terme n'est disponible.

Ces éléments conjugués n'ont pas convaincu la Commission de la Transparence de l'efficacité des probiotiques, sur la réduction de la mortalité due aux enterocolites ulcéronécrosantes.

<sup>9</sup> Hoyos et al., Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. Int J Infect Dis 1999; 3:197-202

<sup>10</sup> Lin et al., Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2005;115:1-4

- Etude Dani<sup>11</sup> (2002)

Cette étude, randomisée, en double aveugle, versus placebo, était destinée à évaluer l'efficacité de *Lactobacillus* GG dans la prévention des infections urinaires et des entérocolites ulcéronécrosantes chez 585 prématurés d'âge gestationnel de moins de 33 semaines ou pesant moins de 1,5 kg à la naissance.

Les nourrissons ont reçu une alimentation complétée avec *Lactobacillus* GG ( $6.10^9$  CFU), une fois par jour, ou un placebo, pendant respectivement  $43,3 \pm 26,0$  jours ou  $48,2 \pm 24,3$  jours.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur l'incidence des deux affections étudiées (sepsis et entérocolites ulcéronécrosantes).

### **Conclusion des études**

Les données fournies par le laboratoire dans le traitement de la diarrhée ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué par la commission de la transparence le 13 avril 2005 : insuffisant.

Dans la prévention de l'entérocolite ulcéronécrosante (hors indication de l'AMM), une étude randomisée est en faveur de l'utilisation de certains probiotiques chez les nouveau-nés prématurés pour la prévention des entérocolites ulcéronécrosantes.

Aucune donnée ne permet de préciser une efficacité supérieure potentielle d'un des probiotiques en particulier dans cette indication non reconnue par l'AMM.

### **3. Recommandations**

- Recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie (2002)<sup>12</sup>

Cette mise au point est consacrée au traitement des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant. Les recommandations cette publication ne mentionnent pas l'emploi de *Lactobacillus acidophilus* LB tués dans la prise en charge de ces affections.

- Recommandations du Groupe Francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatriques (2002)<sup>13</sup>

Les recommandations précisent que l'objectif principal du traitement de la diarrhée aiguë est « d'en réduire la gravité et notamment les complications telles que la déshydratation et la dénutrition. Le contrôle du symptôme diarrhéique n'est qu'un objectif secondaire. »

Elles mentionnent que l'effet de *Lactobacillus acidophilus* a un effet uniquement sur la durée de la diarrhée, mais qu'aucun effet n'a été prouvé sur le débit de selles ni sur l'importance de la déshydratation

---

<sup>11</sup> Dani et al., Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Bio Neonate* 2002;82:103-108

<sup>12</sup> Bocquet et al., Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant, *Arch. Pédiatr.*, 2002;9 : 610-9.

<sup>13</sup> Cézard et al., Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et de l'enfant, *Arch. Pédiatr.*, 2002;9 : 620-8.

#### 4. Autres données

La Commission de la Transparence a pris connaissance des résultats des questionnaires transmis :

- au Groupe Francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatriques sur l'utilisation éventuelle de LACTEOL par les gastro-pédiatres,
- aux membres du Comité d'Orientation Pédiatrique de l'AFSSAPS, sur l'utilisation du Lactéol dans leur pratique clinique,
- à la Fédération Nationale des Pédiatres Néonatalogues, sur l'utilisation des probiotiques dans les services de néonatalogie et/ou de réanimation.

Dans le dossier du laboratoire, des témoignages de praticiens font état d'un bénéfice éventuel des probiotiques en néonatalogie dans le traitement de cette pathologie. La Commission de Transparence se montre toujours très réservée devant la production de témoignages sollicités.

### 3. SERVICE MEDICAL RENDU

#### 3.1 **Caractère habituel de gravité de l'affection traitée** <sup>14,15</sup>

On parle de diarrhée à partir de trois selles molles ou liquides par jour.

Les diarrhées aiguës durent moins de 14 jours et sont d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou médicamenteuse. Dans de nombreux cas, l'étiologie reste inconnue.

Les diarrhées chroniques durent plusieurs mois ou plusieurs années et peuvent être un symptôme d'une maladie grave.

Le principal risque en cas de diarrhée est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques. Les nourrissons, les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation. Une déshydratation sévère (perte de 10 % du poids du corps) peut engager le pronostic vital.

Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie.

#### 3.2 **Rapport efficacité/effets indésirables**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'appoint.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

L'administration de ces spécialités ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable est mal établi.

<sup>14</sup> Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

<sup>15</sup> Le traitement de la diarrhée. Comité de nutrition, Société canadienne de pédiatrie (SCP) Pediatrics & Child Health 2003;8(7):463-466

### **3.3 Place dans la stratégie thérapeutique** <sup>15,16, 16,17</sup>

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutions contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge des diarrhées. Dans les cas de déshydratations sévères on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Ni les antibiotiques ni les antidiarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant <sup>1</sup>.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans la prise en charge de ces troubles.

Selon les données Cochrane, dans les études individuelles, les probiotiques apparaissent modérément efficaces comme adjuvants pour réduire la durée de la diarrhée. Cependant il n'y a pas eu suffisamment d'études menées avec des probiotiques spécifiques chez des groupes définis d'enfants ou d'adultes pour permettre la rédaction de recommandation de traitement.

En conséquence, ces spécialités ont une place marginale dans la stratégie thérapeutique des diarrhées.

### **3.4 Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie pour ces spécialités,
- d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique

ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

### **3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par LACTEOL 170 mg et 340 mg est insuffisant dans leur indication.

#### Remarques de la Commission :

Lacteol 170 mg et 340 mg pourraient, au même titre que d'autres probiotiques, présenter un intérêt (à démontrer) dans la prévention des entérocolites ulcéronécrosantes en néonatalogie.

---

<sup>16</sup> Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

<sup>17</sup> Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Mai 2004.