

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 avril 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités suivantes :

BACILOR, poudre pour suspension buvable en sachet-dose, boîte de 10
Code CIP : 346 551.5

Culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *ramnosus* titrant au minimum 10^8 germes par gramme

BACILOR, gélule, flacon de 20
Code CIP : 347 961.2

Culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *ramnosus* titrant au minimum 8.10^8 germes par gramme

Laboratoires LYOCENTRE

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

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

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1 Principe actif

BACILOR, poudre pour suspension buvable en sachet-dose¹

Culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *ramnosus* titrant au minimum 10^8 germes par gramme

BACILOR, gélule

Culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *ramnosus* titrant au minimum 8.10^8 germes par gramme

1.2 Indication remboursable

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.

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 Efficacité

Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

Lors de l'audition du laboratoire, des données pharmacologiques concernant *Lactobacillus casei* ont été présentées. Il s'agit d'une bactérie vivante, résistante à l'acidité gastrique présente dans l'intestin, où, par adhésion aux cellules intestinales, elle peut coloniser le tube digestif.

La consultation des bases de données Micromedex (1974-2004), Pascal et Medline (1951-2004) n'a pas permis d'obtenir d'autres données pertinentes concernant l'efficacité de ces spécialités et précisant sa quantité d'effet que celles présentées ci-dessous.

La recherche bibliographique² a permis de trouver deux méta-analyses portant sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë.

1 Cette spécialité peut être administrée à l'enfant de plus de 2 ans

2 Allen et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Library, Issue 3, 2004.

- Méta-analyse Szajewska 2001¹

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. Le *L. Acidophilus*, principe actif du LACTEOL n'a donc pas été évalué dans cette méta-analyse.

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 > 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.

- Méta-analyse Van Niel 2002²

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

La 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 et souffrant de diarrhées aiguës 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 a porté sur 7 études cliniques et son effet sur la réduction du nombre de selles a été évalué sur 3 études.

1 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.

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

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 différé 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.

Etude Urbancsek (2001)³

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de *Lactobacillus rhamnosus* versus placebo chez 206 patients présentant des diarrhées secondaires à une radiothérapie.

Les patients ont reçu soit un sachet contenant 1,5 g de *Lactobacillus rhamnosus* (équivalent à $1,5 \cdot 10^9$ germes) 3 fois par jour (n = 103) soit un placebo (n = 103).

La durée du traitement a été fonction de la réponse au traitement, au maximum une semaine.

Le critère principal d'efficacité était le temps et la fréquence de recours à des antidiarrhéiques de secours par patient.

Résultats :

35% des patients du groupe *Lactobacillus rhamnosus* ont eu recours à des antidiarrhéiques de secours après un temps moyen de 138 heures contre 48% dans le groupe placebo après en moyenne 125 heures.

On ne dispose pas de la valeur de p.

2.2 Effets indésirables

Cette spécialité ne semble pas provoquer d'effets indésirables graves et/ou fréquents.

3 Eur; J. gastroenterol. Hepatol. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiohilus in patients with radiation-induced diarrhoea 2001; 13(4) : 391-396.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée^{1,2}

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 symptomatique.

En l'absence de données (cf. 2.1), l'efficacité de ces spécialités est non établie.

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

Le rapport efficacité /effet indésirable est non établi.

3.3 Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2,3,4}

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'enfant¹.

1 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

2 The management of acute diarrhea in children : oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for disease Control and Prevention. Duggan C et al. MMRW Recomm Rep. 1992 Oct 16; 41(RR16) : 1-20

1 The management of acute diarrhea in children : oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for disease Control and Prevention. Duggan C et al. MMRW Recomm Rep. 1992 Oct 16; 41(RR16) : 1-20

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

3 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

L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments anti-diarrhéiques⁴.

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.

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

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

3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de données de morbi-mortalité,
- d'une efficacité non 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 BACILOR est insuffisant dans son indication.

4 Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aigüe. Mai 2004.