

**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 la spécialité :

**LYO BIFIDUS, poudre orale en sachet-dose, boîte de 6<sup>1</sup>**  
**Code CIP : 315 331.3**

**Laboratoires ZYDUS France**

Lyophilisat de *Bacillus bifidus*

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35%

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

---

<sup>1</sup> Cette spécialité peut être administrée à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

Lyophilisat de *Bacillus bifidus*

### 1.2 Indications remboursables

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

Le laboratoire a fait état de trois méta-analyses et de deux études cliniques.

- 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

---

<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.

traitement et la prévention de la diarrhée aiguë infectieuse chez l'enfant et le nourrisson. *Bacillus bifidus*, principe actif du LYOBIFIDUS n'a donc pas été spécifiquement 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.

- 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.

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.

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.

---

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.

- 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 faible a été observée avec les probiotiques.

▪ 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 ainsi inclus 18 études cliniques publiées entre 1974 et 2001. 17 de ces études ont été publiées après 1987.

Ces études étaient contrôlées, randomisées, versus placebo ou traitement de référence.

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*. Le *Bacillus bifidus*, principe actif du LYOBIFIDUS n'a donc pas été spécifiquement évalué dans cette méta-analyse.

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

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

- Résultats :

---

<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 2625-2634.

L'association dans ces 18 études de probiotiques à une réhydratation a montré une réduction de la durée de la diarrhée aiguë d'environ une journée (0,8 jour,  $p < 0,001$ ). Les auteurs ont conclu à l'intérêt d'associer un traitement par probiotiques à une réhydratation dans le cadre de la diarrhée aiguë « grave » de l'enfant de moins de 5 ans.

- Etude Hatakka (BMJ, 2001)

Etude randomisée, double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de *Lactobacillus* GG versus placebo dans la réduction des infections gastro-intestinales et respiratoires. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. De plus, cette étude a été réalisée dans la prévention de la diarrhée, c'est à dire en dehors des indications de l'AMM.

- Etude Guadalini

Cette étude a été présentée succinctement lors de l'audition mais aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire.

## **Conclusion**

Les méta-analyses n'ont pas évalué la seule efficacité de *Bacillus bifidus*, mais également d'autres probiotiques. Elles ne permettent donc pas d'évaluer l'efficacité et la quantité d'effet spécifiques de *Bacillus bifidus*.

Compte tenu de l'absence de donnée ou d'évaluation hors des indications de l'AMM, les études présentées par le laboratoire ne peuvent être prises en compte par la commission.

### **2.2 Effets indésirables**

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

## **3. SERVICE MEDICAL RENDU**

### **3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée<sup>6,7</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**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

En l'absence de données (cf. 2.1), l'efficacité de cette spécialité n'est pas établie.

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

Le rapport efficacité /effet indésirable n'est pas établi.

---

6 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

7 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

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

9 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

### 3.3 Place dans la stratégie thérapeutique <sup>6,7,8,9</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.

Les antidiarrhéiques<sup>8</sup> peuvent être utilisés en complément pour le traitement symptomatique des diarrhées aiguës. Leur utilisation lors de diarrhée chronique est limitée aux cas où la cause de la diarrhée ne peut être traitée.

Les principaux antidiarrhéiques sont les ralentisseurs du transit et les adsorbants.

Ni les antibiotiques ni les antidiarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant<sup>7</sup>.

L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments anti-diarrhéiques<sup>10</sup>.

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 cette spécialité,
- d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

### 3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par LYO BIFIDUS est insuffisant dans son indication.

---

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

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