

## Devons-nous envisager un recours aux synbiotiques dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique minimale?

Kim Messier, Jayson Gallant

**Titre de l'article :** Synbiotic modulation of gut flora : effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.

Hepatology 2004;39:1441-1449.

**Auteurs :** Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM.

**Commanditaires :** Les sources de financement de l'étude ne sont pas mentionnées dans la publication. Les auteurs ne semblent pas posséder d'affiliation à des industries qui pourraient potentiellement les placer en conflit d'intérêt.

**Cadre de l'étude :** L'étude a eu lieu dans un seul établissement avec une clientèle ambulatoire.

**Devis :** Essai clinique, randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo.

**Objectif de l'étude :** Comparer l'efficacité des synbiotiques, des fibres fermentables et d'un placebo chez les patients cirrhotiques atteints d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM).

### Patients :

#### Critères d'inclusion :

- Diagnostic histologique ou radiologique et clinique de cirrhose hépatique.
- Abstinance d'alcool pour une période d'au moins deux ans précédant le début de l'étude dans les cas de cirrhose alcoolique.
- Présence d'une EHM définie par une anormalité relevée à au moins un des deux tests utilisés, soit le « Number Connections Test » (NTC) et le « Brainstem Auditory Evoked Potentiel » (BAEP).

#### Critères d'exclusion :

- Hépatite alcoolique (diagnostic histologique ou clinique).
- Présence dans les six semaines précédant le recrutement d'un facteur pouvant affecter la flore intestinale, le taux d'endotoxines ou le niveau d'ammoniac (p. ex. infection, antibiotiques, lactulose, immunomodulateurs, hémorragie gastro-intestinale).

- Présence d'un facteur réversible pouvant expliquer une décompensation hépatique fonctionnelle (p. ex. infection, hémorragie gastro-intestinale, hépatotoxicité médicamenteuse, choledocholithiase).
- Présence d'un facteur précipitant d'encéphalopathie hépatique (p. ex. insuffisance rénale, déséquilibres électrolytiques, carcinome hépatocellulaire).

**Interventions :** Les patients admissibles à l'étude étaient répartis de façon aléatoire dans un des trois groupes de traitement suivants :

### Groupe A :

- Préparation de probiotiques contenant quatre bactéries non productrices d'uréase, préalablement gelées et asséchées à une concentration de  $10^{10}$  colonies de chacune des bactéries : *Pediococcus pentoseceus* 5-33 : 3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77 : 1, *Lactobacillus paracasei* 19 et *Lactobacillus plantarum* 2593.
- Préparation de 10 grammes de fibres bioactives et fermentables, soit 2,5 g de beta glucan, 2,5 g d'inuline, 2,5 g de pectine et de 2,5 g de féculé de résistant.

### Groupe B :

- Préparation de 10 grammes de fibres bioactives et fermentables, soit 2,5 g de beta glucan, 2,5 g d'inuline, 2,5 g de pectine et de 2,5 g de féculé de résistant.

### Groupe C :

- Préparation de fibres non fermentables à base de blé (placebo).
- Chaque patient recevait chaque jour, pour une durée de 30 jours, un sachet identifié par une lettre qu'il devait prendre avec 150 à 200 ml d'eau. Les investigateurs et les patients ne connaissaient pas la composition du sachet durant la période de l'étude.

**Kim Messier** est étudiante en 3<sup>e</sup> année au baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal.

**Jayson Gallant**, B. Pharm, M. Sc., est pharmacien au département de pharmacie du CHU Sainte-Justine.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

**Points évalués :** Le critère d'évaluation principal était basé sur l'amélioration clinique telle que mesurée par deux tests. Un test psychométrique, soit le NTC, et un deuxième test neurophysiologique appelé BAEP. Une anormalité relevée à au moins un de ces tests définissait la présence d'une EHM. L'efficacité d'un traitement se définissait alors comme une amélioration dans les tests anormaux au recrutement.

Les issues secondaires étaient composées de plusieurs mesures, dont la nature et la quantité de bactéries présentes dans les fèces, la mesure du pH fécal, certains paramètres biochimiques (p. ex. bilirubine, albumine, ALT, ammoniac, endotoxine) et la classification de Child-Turcotte-Pugh.

**Résultats :** Cette étude comptait 55 patients (20 A, 20 B et 15 C), dont l'âge moyen était d'environ 56 ans. Sur ce nombre, il n'y avait que deux femmes. Chez la majorité des patients (74 %), la cirrhose était due à une hépatite de type B ou C, chez 21 %, l'alcool en était la cause, et 5 % des patients avaient une autre étiologie. Les caractéristiques démographiques et cliniques de départ étaient comparables dans les groupes de traitement (c.-à-d. âge, genre, étiologie de la cirrhose, classification Child-Turcotte-Pugh).

Chez les patients des groupes A et B, 50 % ont vu leurs tests de NCT et de BAEP se normaliser à la suite du traitement. En ce qui a trait au groupe placebo, seulement 13 % des patients ont démontré une amélioration aux mêmes tests (p = 0,03). Une analyse multivariée de ces

résultats a démontré que la résolution de l'EHM ne semble pas avoir été influencée par l'étiologie de la cirrhose ou par l'âge des patients.

Les patients des groupes A et B ont présenté des changements dans les bactéries de leur flore intestinale. Une proportion augmentée de bactéries de type « non uréase » et une diminution du pH fécal ont été notées pour ces deux groupes. Aucun changement dans la flore intestinale n'a été présenté par les patients du groupe placebo. Ces résultats s'accompagnent d'une amélioration de certains paramètres biochimiques (c.-à-d. albumine, prothrombine, bilirubine, ALT, ammoniac, endotoxine) qui n'était pas présente dans le groupe placebo. Aucun changement dans la classification Child-Turcotte-Pugh n'a été rapporté pour les patients à l'étude, peu importe le groupe de traitement.

Les divers traitements ont été bien tolérés et aucun effet indésirable (p. ex. crampes abdominales) n'a été rapporté ou n'a été la cause d'une perte au suivi.

**Conclusion :** Les auteurs ont conclu que les synbiotiques ou les fibres fermentables constituent de bonnes solutions de remplacement à l'utilisation de disaccharides non absorbables, comme le lactulose, dans le traitement de l'EHM. En effet, avec l'utilisation d'un de ces deux agents ou avec les deux, on note une diminution importante des bactéries potentiellement pathogènes de la flore intestinale qui se traduit par une amélioration symptomatique de l'EHM.

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	Oui. Les patients ont été répartis de façon aléatoire à l'aide d'une méthode de tirage.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	Sur 58 patients répondant à tous les critères d'inclusion et ne présentant aucun des critères d'exclusion, 3 patients n'ont pas été randomisés compte tenu qu'ils étaient inaptes à compléter la série de BAEP prévue pour l'étude. Tous les patients randomisés ont complété l'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui. Les patients ont été évalués dans le groupe de traitement assigné par la randomisation.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqués?	Oui. Les traitements étaient conditionnés sous forme de sachets identifiés par une lettre (A, B ou C). Toutes les personnes impliquées dans le déroulement de l'étude (patients et investigateurs) ne savaient pas à quel traitement correspondait la lettre sur les sachets avant la fin de l'étude.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Oui. Aucun élément ne prouve que les groupes ont été traités de façon différente. Le suivi prévu était appliqué de façon similaire aux trois groupes.

## Grille d'évaluation critique

### Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

Dix patients sur 20 (50 %) ont présenté une amélioration des résultats au NCT et/ou au BAEP dans les groupes A et B. En ce qui a trait aux patients qui ont reçu un placebo, seulement deux parmi les 15 (13 %) ont présenté une telle amélioration ( $p = 0,03$ ). À la suite de l'analyse de certaines issues secondaires, il est intéressant de constater que l'ampleur de l'amélioration clinique présentée par les deux groupes où un traitement était administré reflète bien les changements dans la flore intestinale (c.-à-d. augmentation de la proportion de bactéries de type « non uréase », diminution du pH fécal). Ces changements n'étaient pas présents chez les patients traités à l'aide d'un placebo.

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Un niveau de confiance de 95 % a été retenu pour tous les tests statistiques utilisés afin de détecter une différence statistiquement significative.

### Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?

Les résultats de l'étude démontrent qu'une amélioration de la symptomatologie d'une EHM peut être obtenue avec l'utilisation d'une préparation de synbiotiques ou de fibres fermentables. Ces agents pourraient donc constituer une avenue de traitement intéressante lors d'échec ou de contre-indications aux traitements mieux établis. Il est important de noter que l'étude utilisait une association spécifique de probiotiques et de fibres fermentables. Aussi, si l'on souhaite pouvoir reproduire les résultats obtenus par les auteurs, une préparation contenant exactement les mêmes agents aux mêmes teneurs devrait être utilisée. Or, compte tenu de la multitude de produits offerts sur le marché, un produit exactement identique peut s'avérer fastidieux à trouver. De plus, considérant l'absence de réglementation concernant la standardisation des processus de fabrication des agents tels que les probiotiques, il est difficile de s'assurer de la composition réelle des produits dont le recours est envisagé.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?

L'étude a évalué les impacts potentiels des traitements expérimentés sur plusieurs types d'issues (c.-à-d. tests psychométriques et neurophysiologiques, analyses de selles, paramètres biochimiques, classification Child-Turcotte-Pugh). Certains auteurs ont exprimé certaines critiques face au recours à seulement deux tests pour l'analyse de l'efficacité clinique de la thérapie<sup>1</sup>. D'autres tests auraient probablement apporter des résultats complémentaires aux tests déjà utilisés et ainsi permis d'obtenir un portrait plus juste de l'efficacité réelle des traitements à l'étude.

Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?

Dans 50 % des cas, chez les patients des groupes A et B, une résolution clinique de l'EHM s'est produite à la suite du traitement par les synbiotiques ou par les fibres non absorbables. Cette proportion considérable mérite que les traitements à l'étude soient envisagés sérieusement lors de la détermination d'avenues thérapeutiques pour un patient atteint d'EHM; il faut toutefois garder en tête les réserves importantes impliquées dans l'utilisation de produits tels les synbiotiques (c.-à-d. absence de standardisation du processus de fabrication, grandes variétés dans le contenu des différents produits).

## Discussion

L'encéphalopathie hépatique minimale (EHM) est une maladie neuropsychiatrique complexe, mais potentiellement réversible. Cet état est consécutif à une hépatopathie aiguë ou chronique, telle une cirrhose hépatique, et peut se caractériser par une modification de la personnalité, une perturbation de la conscience, un déficit de l'attention et du comportement, une anomalie de la perception visuelle, une difficulté à effectuer des mouvements fins et un ralentissement du système psychomoteur<sup>2</sup>. Bref, cette pathologie affecte grandement la qualité de vie des patients (p.ex. les patients atteints d'EHM peuvent être jugés inaptes à conduire un véhicule motorisé). De plus, l'EHM s'avère un facteur prédisposant au développement de l'encéphalopathie hépatique<sup>2</sup>.

Il n'existe pas d'épreuves biochimiques spécifiques à l'EHM, seuls les tests psychométriques ou neurophysiolo-

giques permettent de la détecter. Une concentration élevée d'ammoniac sérique est typiquement présente dans l'EHM, mais elle peut être absente chez quelques patients<sup>2</sup>. Des anomalies du métabolisme de l'ammoniac d'origine intestinale sont très fréquemment impliquées dans la physiopathologie de cette maladie. Habituellement métabolisé par le foie, l'ammoniac a peu d'effet sur l'organisme. Par contre, en présence de cirrhose ou de défaillance hépatique, le foie est incapable de le métaboliser. Celui-ci pénètre la circulation systémique, atteint le cerveau et engendre la symptomatologie retrouvée dans l'EHM<sup>2</sup>. Un des buts du traitement de cette maladie est donc d'abaisser la concentration de cette substance toxique. Un des moyens d'y parvenir est de minimiser la présence de bactéries intestinales qui possèdent une activité de type « uréase », d'où le rationnel de l'utilisation d'agents pouvant moduler certaines caractéristiques de la flore intestinale telles que les synbiotiques<sup>1,3</sup>.

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude, l'efficacité clinique des synbiotiques et des fibres fermentables dans le traitement de l'EHM a bel et bien été démontrée. En effet, 50 % des patients des groupes A et B ont vu leurs tests de NCT et de BAEP se normaliser à la suite du traitement, alors que seulement 13 % des patients traités avec un placebo ont présenté une telle amélioration ( $p = 0,03$ )<sup>3</sup>. Il est difficile de pouvoir dissocier l'effet des synbiotiques de celui des fibres fermentables seules. Les taux d'efficacité des deux thérapies étant identiques dans les groupes A et B, ils ne permettent donc pas d'affirmer la supériorité de la combinaison de synbiotiques par rapport à l'utilisation des fibres fermentables seules. L'efficacité thérapeutique est-elle seulement due à la présence des fibres fermentables? Il est difficile de déterminer l'effet réel et le potentiel thérapeutique des probiotiques dans le traitement de l'EHM, étant donné que leur association avec les fibres fermentables n'a pu être démontrée comme plus efficace et que leur utilisation en monothérapie n'a pas été étudiée.

L'étude comporte quand même certains biais dignes de mention. Compte tenu que les probiotiques se retrouvent dans certains produits alimentaires (p. ex. le yogourt), il est intéressant de remarquer que les auteurs n'ont pris aucune mesure afin de contrôler cette variable confondante potentielle. Les patients du groupe B qui étaient traités avec des fibres fermentables seules consommaient peut-être une grande quantité de yogourt par rapport à ceux qui utilisaient les synbiotiques, ce qui pourrait expliquer l'efficacité similaire rapportée dans ces deux groupes.

Il est également important de noter que la publication ne comporte pas de mention quant à la mesure de l'observance des patients au traitement à l'étude. Il va sans dire que la mesure de l'observance au traitement peut potentiellement influencer les issues de plusieurs façons. L'absence de mesure de celle-ci constitue donc une lacune importante de l'étude.

La durée du suivi des patients à l'étude s'échelonnait principalement durant le mois où les traitements à l'étude leur étaient administrés. Une analyse bactérienne des selles effectuée deux semaines après l'arrêt du traitement a démontré que les changements engendrés par la prise des traitements à l'étude en ce qui a trait à la composition de la flore bactérienne étaient maintenus<sup>3</sup>. Par contre, le NCT et le BAEP n'ont pas été effectués lors de ce suivi additionnel. Il est donc impossible de conclure relative-

ment à la persistance de l'effet clinique après la cessation de la thérapie. Il aurait, par ailleurs, été intéressant de connaître les effets de la thérapie à long terme. Des changements additionnels dans la flore intestinale peuvent peut-être se produire après une exposition prolongée aux agents étudiés.

Vu les résultats de l'étude, il pourrait être tentant d'envisager l'utilisation de probiotiques chez les patients présentant une EHM. Par contre, il est important de remarquer que, si l'on souhaite pouvoir reproduire les mêmes résultats, une préparation contenant les mêmes agents aux mêmes teneurs devrait être utilisée. De plus, le manque de réglementation relativement à la standardisation des processus de fabrication au Canada pourrait mettre un bémol à une utilisation plus fréquente de ce genre de produit.

Dans leur conclusion, les auteurs mentionnent que l'utilisation de synbiotiques ou de fibres fermentables seules constitue une alternative à l'utilisation du lactulose chez les patients atteints de EHM. Avant l'énonciation d'une telle conclusion, il aurait certes été intéressant d'obtenir des résultats comparant l'efficacité clinique des synbiotiques ou des fibres fermentables à celle du lactulose. Selon les résultats présentés, il serait plus juste de mentionner que l'utilisation de synbiotiques ou de fibres fermentables semble être une avenue thérapeutique intéressante qui peut être envisagée s'il y a échec ou contre-indication au lactulose.

Pour correspondance :

Jayson Gallant

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Télécopieur : (514) 345-4820

Courriel : jayson.gallant.hs@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Solga SF, Diehl AM. Gut flora-based therapy in liver disease? The liver cares about the gut. *Hepatology* 2004;39:1197-200.
2. Worobetz L. Encéphalopathie hépatique. Dans : Principes fondamentaux de gastro-entérologie : États pathologiques et démarches thérapeutiques : <http://gastroresource.com/Default-fr.htm> : p.605 (site visité le 15 octobre 2004).
3. Liu Q, Duan ZP, Ha D K, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora : effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-9.