

Probiotiques en réanimation

Probiotics in the Intensive Care Unit: from Bench to Bedside

D. Barraud · S. Gibot

Reçu le 19 janvier 2016 ; accepté le 14 mars 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La reconnaissance ces dernières années de la place cruciale du tube digestif et de sa flore en physiologie et en physiopathologie a suscité un regain d'intérêt pour les probiotiques (définis comme étant des « micro-organismes viables qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé ») en tant qu'alternative thérapeutique originale de diverses pathologies intestinales telles que maladies inflammatoires chroniques intestinales, entérocolite ulcéronécrosante, diarrhées postantibiotiques, allergie au lactose, mais également dans des pathologies extradiigestives, comme la dermatite atopique, les allergies ou l'asthme. Les données cliniques robustes concernant l'utilisation de ces produits dans le domaine de la réanimation, et en particulier dans la prévention des infections et des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), restent cependant éparpillées et contradictoires. Après des rappels concernant la physiologie et la physiopathologie du tube digestif du patient critique, cette revue exposera l'utilisation des probiotiques en réanimation pour la prévention des infections nosocomiales et en particulier des PAVM.

Mots clés Microbiote · Probiotiques · Réanimation · Ventilation mécanique · Infections nosocomiales

Abstract An acknowledgment of the crucial role of intestinal tract and digestive flora has aroused growing interest in the use of probiotics (defined as “live microorganisms that, when administered in adequate amount, confer a beneficial health effect”) during various intestinal disorders such as chronic inflammatory bowel disease, antibiotic-associated diarrhea, and extra-digestive diseases, namely atopic dermatitis, allergy, and asthma. However, clinical data related to their use in the intensive care unit, especially with the aim to prevent ventilator-associated pneumonia, are scarce and

conflicting. We hereby review and discuss the usefulness of probiotics in critically ill patients.

Keywords Microbiota · Probiotics · ICU · Mechanical ventilation · Nosocomial infections

Introduction

Les infections associées aux soins constituent un véritable enjeu de santé publique compte tenu de leurs conséquences en termes de morbidité, de mortalité, d'allongement des durées de séjours et incidemment de leur coût financier important. Si tous les patients hospitalisés en sont menacés, les patients critiques de réanimation sont considérés comme à très haut risque de développer de telles infections [1]. En raison de nombreux facteurs physiopathologiques, le patient critique est en effet une cible privilégiée, souvent après une colonisation précoce de ses voies aériennes et digestives par des bactéries multirésistantes (BMR) comme le *Pseudomonas aeruginosa*. Au premier rang de ces infections, avec en France une incidence aux alentours de 15 %, on retrouve la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [2].

La prévention de la colonisation par des BMR représente un axe de lutte important contre ces infections. Des stratégies fondées sur la prescription prophylactique d'antibiotiques, comme la décontamination digestive sélective (DDS), ont pu être proposées dans ce contexte, avec des bénéfices discutés. Toutefois, à l'ère de l'augmentation des résistances bactériennes et de la relative faiblesse de l'innovation antibiotique, l'émergence de nouvelles stratégies « non antibiotiques », comme l'utilisation de probiotiques, pourrait se révéler être un axe de travail intéressant.

Les observations princeps, au début du xx^e siècle, d'Elie Metchnikoff d'une plus grande longévité de populations de paysans bulgares consommateurs de yaourts contenant certaines bactéries fermentantes (*lactic acid bacteria*, LAB) ont constitué les bases du concept de l'utilisation des *probiotiques*, terme employé pour la première fois par Lilly et

D. Barraud (✉) · S. Gibot
Réanimation médicale, hôpital central, CHRU de Nancy,
avenue du Maréchal-de-Lattre de Tassigny,
F-54000 Nancy, France
e-mail : d.barraud@chu-nancy.fr

Stillwell en 1965, par opposition aux *antibiotiques* [3]. Les probiotiques sont définis officiellement par l'OMS et la FAO comme des « micro-organismes viables qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé » [4]. Ces produits font l'objet d'un commerce florissant et jusqu'à récemment relativement peu régulé dans de nombreux pays occidentaux. Ils sont disponibles pour le grand public sous différentes formes (compléments alimentaires, boissons fortifiées, etc.), avec des arguments commerciaux « d'amélioration de l'état de santé » ou de « bien-être » [5].

La reconnaissance ces dernières années de la place cruciale du tube digestif et de sa flore en physiologie et en physiopathologie a suscité un regain d'intérêt pour les probiotiques en tant qu'alternative thérapeutique originale à part entière. Ils ont vu leur utilisation s'élargir à des pathologies très variées, comme les maladies inflammatoires chroniques intestinales, l'entérocolite ulcéronécrosante, la prévention et le traitement des diarrhées postantibiotiques, l'allergie au lactose, mais également dans des pathologies extradiigestives comme la dermatite atopique, les allergies ou l'asthme [6]. Les données cliniques robustes concernant l'utilisation de ces produits dans le domaine de la réanimation, et en particulier dans la prévention des infections et des PAVM, restent cependant éparses et contradictoires.

Tractus digestif en physiologie : un écosystème symbiotique

Le tube digestif humain est composé de trois éléments principaux : l'épithélium intestinal, le système immunitaire muqueux et la flore commensale. Au travers d'interactions nombreuses et permanentes, ces trois entités s'associent pour constituer un véritable écosystème complexe, finement régulé, mais d'une grande fragilité [7].

Épithélium digestif

L'épithélium intestinal est constitué par une couche cellulaire unistratifiée, composée par six principaux types de cellules : les entérocytes, les cellules neuroendocrines, les cellules caliciformes, les cellules de Paneth cryptiques, les lymphocytes intraépithéliaux et les cellules M, surplombant les plaques de Peyer. S'étendant sur une surface approchant les 300 m², cet épithélium est renouvelé complètement environ tous les cinq jours et remplit de nombreuses fonctions [8]. Outre l'absorption entérocytaire des nutriments, autant indispensable à l'ensemble de l'organisme qu'au maintien de la trophicité et de l'intégrité digestive, ou encore des fonctions endocrines, il constitue la première barrière contre l'invasion microbienne ou antigénique.

Les moyens mis à disposition pour constituer cette barrière sont multiples : péristaltisme, sécrétions digestives (salivaire, gastrique, biliaire, acide), sécrétion de mucus hydrophobe par les cellules caliciformes, barrière contre les bactéries et les enzymes digestives, sécrétion de peptides antimicrobiens, comme les défensines par les cellules de Paneth, et existence d'une barrière épithéliale étanche, grâce aux jonctions serrées [9,10].

Flore commensale ou microbiote

L'organisme est colonisé par une flore bactérienne considérable ($\approx 10^{14}$ individus), et le microbiome que nous transportons comporte 100 fois plus de gènes que le génome humain. Soixante-dix pour cent de cette flore, soit plus d'un kilogramme de micro-organismes, sont contenus dans notre tube digestif. Les techniques modernes de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence son importante diversité. Composée de plus de 1 000 espèces, la grande majorité de cette flore est représentée par les anaérobies stricts. Elle est dominée par deux familles principales, les Firmicutes et les Bacteroidetes [11,12].

Si des données récentes laissent suggérer une colonisation débutant dès la période utérine, il est communément admis que celle-ci commence réellement à la naissance, au contact de la flore maternelle génitale et cutanée, selon le mode de délivrance. Augmentant en nombre et en diversité au cours des premiers mois, cette population microbienne se fixe en nombre vers la troisième année, mais voit sa composition évoluer constamment par la suite. Outre le mode de délivrance, la colonisation initiale ainsi que son évolution tout au long de la vie sont influencées par la génétique de l'hôte, le régime diététique, l'environnement et d'autres facteurs comme les antibiothérapies, altérant la composition du microbiote de manière précoce, généralement transitoire, mais parfois à long terme [13].

D'un point de vue spatial, la distribution de cette flore n'est pas homogène dans les deux axes du tube digestif, avec en particulier une augmentation de sa densité et de sa diversité, depuis l'estomac jusqu'au côlon, ainsi que depuis la zone épithéliale jusqu'au centre de la lumière intestinale (Fig. 1) [14]. Ces variations de la biogéographie du microbiote sont influencées par des différences physiologiques, chimiques, nutritionnelles et une compartimentalisation de l'activité immune de l'hôte entre ces différents sites. Ainsi, l'intestin grêle abritera plutôt des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives comme des *Lactobacillaceae* et des *Enterobacteriaceae*. Le côlon, au transit plus lent, moins riche en oxygène, en peptides antimicrobiens et en carbohydrates simples, abritera quant à lui plutôt des anaérobies stricts, comme les *Bacteroidaceae*, les *Prevotellaceae* ou encore les *Rikenellaceae*, capables de fermenter les polysaccharides complexes non dégradés [13].

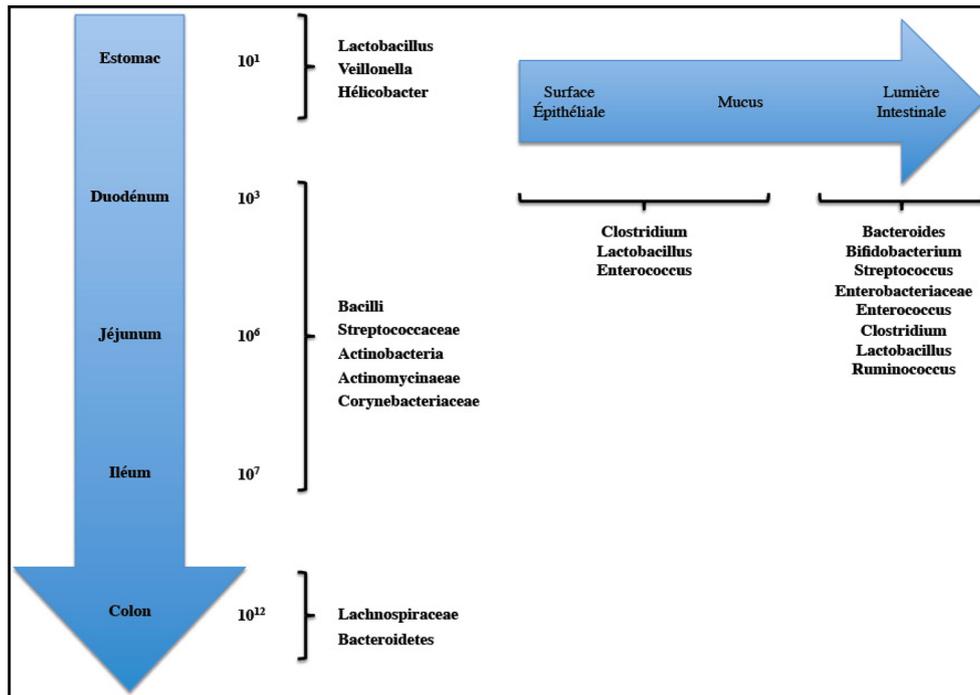


Fig. 1 Composition et biogéographie du microbiote

Il convient également de souligner l'existence d'un microbiote respiratoire [15].

Système immunitaire muqueux ou GALT

Le tube digestif représente également le plus volumineux organe immunologique. Ce *gut associated lymphoid tissue* (GALT) regroupe en effet 70 à 75 % des cellules immunitaires de l'organisme et se compose de quatre compartiments principaux. Outre les lymphocytes intraépithéliaux, principalement CD8+, le GALT comprend des follicules lymphoïdes, nommés plaques de Peyer, composés de cellules présentatrices d'antigènes, comme les cellules M et les cellules dendritiques et des lymphocytes B et T. Il s'agit d'un site de maturation lymphocytaire immédiatement sous-épithélial, et par conséquent du premier site d'induction de l'immunité adaptative. La lamina propria contient principalement des macrophages, des lymphocytes T helpers et des lymphocytes B synthétisant les IgA sécrétoires. Enfin, les macrophages, ainsi que les cellules dendritiques éventuellement chargées en bactéries, peuvent migrer depuis ces deux dernières structures jusqu'aux ganglions lymphatiques mésentériques, pour également initier une réponse immunitaire adaptative [13].

Le système immunitaire muqueux doit remplir deux rôles pouvant sembler parfois opposés : il doit être tolérant envers le microbiote, pour prévenir une induction permanente de l'immunité et dans le même temps contrôler finement ce microbiote et d'éventuels pathogènes, afin d'éviter une

croissance excessive et une agression de leur part [11]. Le microbiote est lui-même impliqué fortement dans ces deux rôles. En effet, si tous ces moyens de défense immunitaire sont présents dès la période gestationnelle, ceux-ci doivent être façonnés pour acquérir leur grande efficacité, et ce rôle d'apprentissage est réalisé par la flore commensale.

Un écosystème mutualiste

La relation entre hôte et microbes n'a en effet très longtemps été étudiée que selon une vision pathogénique : les microbes étaient délétères, le système immunitaire devait évoluer afin de les combattre, et beaucoup d'efforts devaient être faits pour minimiser tout contact avec ce monde microbien [7]. Le concept de bactérie pouvant être bénéfique, pourtant connu depuis Metchnikoff et Tissier (1907), était oublié et laissait place à l'ère de l'antibiothérapie et des vaccins [16,17]. Toutefois, virtuellement, tous les organismes pluricellulaires coévoluent avec le monde microbien depuis des millénaires. Il en va de même pour l'être humain, inhalant et ingérant en permanence des micro-organismes [18]. D'ailleurs, les circonstances où ces microbes causent des dégâts, directement ou indirectement, lors d'une réaction inflammatoire excessive sont rares. Le microbiote est ainsi décrit comme un organe microbien à part entière et constitue avec l'hôte un véritable écosystème symbiotique ou mutualiste. Il existe pour cela au sein du tube digestif un réseau permanent et complexe d'interactions entre les bactéries commensales, les cellules immunitaires et l'épithélium intestinal.

Système symbiotique implique par définition que chacun des protagonistes va tirer profit de la présence de l'autre [19]. L'avantage immédiat que tire le microbiote est simple : il bénéficie d'un habitat stable et riche en énergie et a par conséquent tout intérêt à le garder en l'état. Les avantages dont profite l'hôte sont locaux mais également systémiques. Les bactéries commensales sont capables de dégrader des composés celluloseux polysaccharidiques non digérés ou encore de synthétiser des vitamines ou d'autres composés comme des acides gras à chaîne courte (AGCC), dont les rôles seront non seulement nutritionnels, mais également importants dans les communications intercellulaires avec l'épithélium et les cellules immunitaires, renforçant ainsi l'intégrité de la barrière épithéliale.

Un objectif commun à l'hôte et au microbiote va donc être de protéger cet environnement contre les pathogènes exogènes et les pathobiontes, en constituant de concert la première ligne défensive de l'immunité innée et en éduquant et stimulant l'immunité adaptative. Le microbiote va avoir un rôle protecteur direct et indirect. Il constitue une barrière physique dense, capable de tuer les bactéries pathogènes, mais également d'empêcher le développement des colonies microbiennes par une compétition pour les éléments nutritifs et les sites d'adhésion, ou au moyen de la synthèse de bactériocines et d'AGCC, altérant le pH du milieu et diminuant l'expression de gènes de virulence [20,21]. De manière indirecte, le microbiote joue un rôle crucial pour le développement, la maturation et l'homéostasie de l'immunité, innée et adaptative, muqueuse mais également systémique. Ce rôle a été documenté sur des modèles murins dépourvus de flore commensale. Il est également documenté depuis peu en clinique, avec la mise en évidence d'une corrélation nette entre des modifications ou des anomalies du microbiote et des pathologies très diverses, mais ayant comme point commun une inflammation chronique, généralement de bas grade, locale ou systémique, comme lors des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'allergie, l'asthme, l'athérome, le diabète ou encore l'obésité, témoignant ainsi d'une dysrégulation du système immunitaire [22]. Plus qu'une imperméabilité de la barrière digestive, l'ensemble de cet écosystème symbiotique tend vers un objectif de perméabilité finement régulée et maîtrisée, dès la naissance. À la naissance, le nouveau-né quitte l'environnement intra-utérin stérile pour un environnement extérieur hautement contaminé, dans lequel il sera soumis à un danger antigénique et microbien permanent. La flore commensale va jouer un rôle déterminant de stimulus primaire de l'immunité. Elle va permettre, en éduquant les cellules de l'immunité adaptative, de trouver la juste balance entre tolérance et activation, tolérance d'un microbiote utile et nécessaire, mais vigilance contre les dangers potentiels de micro-organismes abondants, proches et fluctuants au gré du régime diététique, des antibiotiques ou de pathologies. Ces interactions sont

primordiales pour le développement de la tolérance orale, permettant un contrôle de la synthèse excessive de médiateurs pro-inflammatoires en réponse à l'assaut antigénique continu [23].

Tube digestif du patient critique : un écosystème dysbiotique

La rupture des interrelations entre microbiote, hôte et nutrition est un phénomène clé dans la perte de l'homéostasie de ce système. Cette *dysbiose* est corrélée à l'existence d'une inflammation chronique de bas grade et se retrouve dans de nombreuses pathologies tant locales que systémiques, même s'il est difficile de déterminer si la modification du microbiote ou l'état dysbiotique est la cause ou la conséquence de la pathologie en question [24].

Le patient de réanimation présente de nombreux facteurs endogènes et exogènes mettant en péril cet équilibre symbiotique.

Dysfonction digestive du patient critique

Le tube digestif du patient critique est en effet une victime, le plus souvent collatérale, d'une agression volontiers multifactorielle [8]. Une somme de facteurs endogènes, comme l'insuffisance circulatoire, l'ischémie-reperfusion ou l'inflammation systémique, et de facteurs exogènes comme les antibiotiques, les catécholamines, ou les sédatifs et curares, vont aboutir à un dysfonctionnement digestif altérant chacun des déterminants de cet écosystème.

L'expression clinique de cette dysfonction digestive est souvent triviale et faite de douleurs abdominales, d'une intolérance haute avec résidu gastrique ou vomissements gênant la nutrition entérale ou des troubles du transit avec diarrhées et/ou constipation. Des biomarqueurs existent, comme le dosage sanguin de la citrulline ou du D-lactate bactérien, mais ne s'utilisent pas en pratique courante. Ces troubles sont souvent considérés comme secondaires dans la prise en charge et leur traitement purement symptomatique.

Les conséquences, plus obscures et plus graves, de cette dysfonction vont être de deux ordres : altération du microbiote, dans le sens d'une croissance et d'une colonisation digestive par des pathogènes, et hyperperméabilité intestinale.

L'altération du microbiote a été démontrée chez les patients de réanimation. Des équipes japonaises ont ainsi pu montrer, chez des patients principalement chirurgicaux, dans des contextes variés de polytraumatisme, de sepsis, de période postopératoire d'hépatectomie, ou encore simplement d'antibiothérapie systémique, qu'il existait un déséquilibre microbiologique de la flore intestinale [25-27]. Il se matérialise invariablement par une baisse de la « bonne » flore anaérobie de Lactobacilles, au profit de l'apparition, de la croissance et

de la colonisation par une « mauvaise » flore pathogène, en l'occurrence faite de *Pseudomonas*, de *Staphylocoques*, voire d'Entérocoques. Hayakawa et al. ont pu montrer que cette baisse de la « bonne » flore était extrêmement précoce, car déjà présente dès l'admission aux urgences et avant toute antibiothérapie, même si à ce moment-là, la « mauvaise » flore n'est pas encore apparue [25].

Ce déséquilibre microbien et cette colonisation pathogène précoce semblent être corrélés à la survenue de complications, faisant ainsi du tube digestif le principal suspect d'être source d'infections nosocomiales. Shimizu et al. ont pu montrer chez 81 patients chirurgicaux souffrant de SIRS secondaire à un sepsis, un traumatisme ou une brûlure, que ce déséquilibre était corrélé au risque de bactériémies et de décès en réanimation. Ces risques sont ainsi majorés si la « bonne » flore baisse en dessous d'un certain seuil et augmentent encore dramatiquement si la « mauvaise » flore dépasse concomitamment un autre seuil [26].

Si certaines de ces infections, comme les PAVM, peuvent s'expliquer par des phénomènes purement mécaniques de micro-inhalations vers les voies aériennes de germes ayant colonisé le tube digestif, un autre mécanisme est la translocation bactérienne d'une flore déséquilibrée, au travers d'une barrière digestive devenue perméable. L'existence d'une hyperperméabilité intestinale est admise, en lien avec une altération des *zonula occludens* des jonctions serrées [10] et a été considérée comme l'origine potentielle de la translocation bactérienne, faisant du tube digestif le « moteur » du sepsis [8]. Difficile à mettre en évidence chez l'homme (nécessité de culture de ganglions mésentériques ou de sang veineux portal) [28], la translocation bactérienne n'a jamais pu être clairement rendue responsable de la défaillance multiviscérale en clinique. Sans l'écarter complètement, l'hypothèse la plus séduisante privilégie le mécanisme d'une stimulation dérégulée du GALT, à l'origine d'une production intrasplanchnique de médiateurs pro-inflammatoires, comme les protéases pancréatiques, qui vont par une voie lymphatique favoriser, voire initier la survenue de l'inflammation systémique et de la défaillance multiviscérale [10].

Thérapeutiques à disposition

Il n'existe à ce jour aucune recommandation spécifique concernant le traitement de la défaillance digestive.

Conceptuellement, la prise en charge de cette dysfonction peut être divisée en deux composantes. La première est la limitation de la lésion digestive, principalement par le traitement symptomatique de la défaillance hémodynamique et la nutrition entérale « trophique ». Si de nombreux travaux expérimentaux et cliniques se sont attachés à évaluer ces deux options, il convient de reconnaître que l'une comme l'autre n'ont pu apporter en pratique clinique les effets escomptés.

La seconde composante possible est la modulation thérapeutique du microbiote. Cette modulation peut être elle-même également dichotomisée en deux stratégies parfaitement opposées : la DDS d'une part et l'utilisation de probiotiques d'autre part.

La DDS repose sur une destruction aveugle de la flore, avec l'espoir d'une repopulation progressive passive de la flore commensale. En dépit de résultats prometteurs en termes d'infections ou de mortalité, cette stratégie n'est actuellement pas recommandée en routine par les sociétés savantes, peut-être en raison de la peur de l'émergence de résistances.

Une nouvelle approche repose sur l'utilisation de probiotiques.

Probiotiques

Généralités

L'hypothèse qu'une manipulation active et positive du microbiome, dans le sens d'une restauration de la balance physiologique « commensal/pathogène », pourrait avoir un effet bénéfique en pathologie semble séduisante. L'utilisation de probiotiques, de prébiotiques ou de symbiotiques pourrait être un moyen aisé, écologique et peu coûteux d'y parvenir.

Les probiotiques ont déjà été définis précédemment. Prébiotiques et symbiotiques sont définis dans le Tableau 1.

Classiquement décrits comme des organismes viables, les probiotiques peuvent aussi se présenter sous la forme de fragments d'ADN bactérien. Quelle qu'en soit la forme, les probiotiques doivent être stables en milieu acide et dans les sels biliaires, et être capables d'adhérer à l'épithélium intestinal, afin de coloniser le tube digestif et d'en modifier la flore [5]. De nombreuses souches ont été décrites, et elles peuvent être divisées en quatre groupes principaux : les Lactobacilles, les Bifidobacteriums, les autres bactéries fermentantes et les microbes non fermentants (comme *Saccharomyces*) [7]. Les principaux représentants figurent dans le Tableau 2.

Les effets des probiotiques sont spécifiques de la souche. Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec d'autres probiotiques ou des prébiotiques, par voie orale ou même nasale.

Mécanismes d'action des probiotiques

Beaucoup de travaux se sont attachés à étudier les mécanismes par lesquels les probiotiques pourraient améliorer les défenses tant digestives que globales. Les probiotiques présentent des effets protecteurs digestifs mais également extradiigestifs, immunologiques et non immunologiques. Les principaux effets expérimentaux démontrés des probiotiques

Tableau 1 Définitions	
Probiotiques [29]	Micro-organismes vivants qui, administrés en des quantités adéquates, confèrent un bénéfice sur la santé de l'hôte
Prébiotiques	Substances alimentaires non digestibles qui procurent un effet bénéfique à l'hôte, en favorisant la croissance et l'activité d'une ou plusieurs espèces bactériennes commensales (ex. : fibres)
Symbiotiques	Association de probiotiques et symbiotiques
Symbionte	Bactérie commensale en symbiose
Pathobionte	Bactérie commensale opportuniste, c'est-à-dire pouvant devenir pathogène dans certaines circonstances

sont colligés dans le Tableau 3. D'une manière générale, les probiotiques sont capables d'exercer leurs effets bénéfiques selon trois mécanismes principaux [30] :

- effet antimicrobien multifactoriel par synthèse de molécules antimicrobiennes (bactériocines, AGCC), compétition et inhibition de l'adhésion, inhibition de l'invasion épithéliale, compétition pour les substances nutritives et inhibition des facteurs de virulence ;
- amélioration de l'intégrité de la barrière épithéliale par renforcement des jonctions serrées, augmentation du renouvellement entérocytaire, stimulation de la synthèse de mucus, sécrétion de peptides antimicrobiens comme les β -défensines et synthèses vitaminiques ;
- renforcement du statut immunitaire au niveau du GALT.

En somme, ils sont capables de reproduire les effets de la flore commensale native.

Si ces effets sont globalement répandus parmi les différentes espèces de probiotiques, certains, comme des effets neuroendocriniens, sont réputés spécifiques de certaines souches [29].

Utilisation des probiotiques en réanimation

À côté de ces données expérimentales, des effets cliniques bénéfiques tantôt prouvés par la littérature médicale, tantôt revendiqués par l'industrie agroalimentaire ont été décrits. Les probiotiques ont dans un premier temps été utilisés au cours de pathologies gastro-intestinales, et leur utilisation est recommandée avec un bon niveau de preuve dans diverses pathologies principalement digestives, comme le traitement des diarrhées de l'enfant, la prévention des diarrhées postantibiotiques ou la prise en charge des manifestations allergiques dans le cadre de l'allergie au lait de vache. Des bénéfices pourraient exister à distance du tube digestif, principalement chez l'enfant, dans le domaine de l'allergologie [31].

Considérant la physiopathologie de la dysfonction digestive du patient critique et son implication présumée dans la survenue d'infections associées aux soins, au premier rang desquelles figurent les PAVM, et le fait que les probiotiques semblent capables de moduler cette dysfonction, leur utilisation a été proposée en réanimation, principalement dans un but de prévention d'infections nosocomiales.

L'administration de probiotiques chez le patient de réanimation s'accompagne de modifications mesurables de paramètres biologiques. Sur un collectif de 15 malades,

Tableau 2 Principales souches de probiotiques			
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres <i>Lactobacilles</i>	Non LAB
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. Adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. Animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>E. coli (Nissle)</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. Bifidum</i>		
<i>L. delbruecki</i>	<i>B. Breve</i>		
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. Infantis</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Propioni freudenreichi</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. Lactis</i>	<i>Leuconostoc</i>	
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. Longum</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>Saccharomyces cervisiae</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>B. Thermophilus</i>		<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. plantarum</i>		<i>Strepto thermophilus</i>	
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. salivarius</i>			
<i>L. fermentarium</i>			
<i>L. curvatus</i>			
<i>L. brevis</i>			

Tableau 3 Principaux effets cellulaires des probiotiques	
<i>Effets non immunologiques</i>	<i>Effets immunologiques</i>
Stimulation de la production de NO	Stimulation de la production d'IgA
Stimulation de la production d'antioxydants	Inhibition de la production d'IgE
Stimulation de la production acide (AGCC)	Modulation de la réponse cytokinique (Th1/Th2)
Exclusion compétitive des pathogènes	Stimulation de la production de peptides antimicrobiens et de défensines
Réduction de l'adhésion épithéliale des pathogènes	Stimulation de l'activité des macrophages
Renforcement des jonctions serrées et de l'intégrité de la barrière épithéliale	Stimulation de l'activité des cellules NK
Réduction de la production d'endotoxines	Modulation de l'activité des cellules dendritiques
Stimulation de la sécrétion de mucus	Modulation de la différenciation des lymphocytes T helpers (Th1/Th2)
Stimulation de la production de nutriments	Promotion de la croissance et de la régénération
Réduction de la mutagenicité	Promotion de l'apoptose
Modulation neuroendocrinienne	

Klarin et al. ont pu montrer que l'administration entérale répétée d'une souche de *Lactobacillus plantarum* 299v permettait une colonisation du tube digestif évaluée par biopsies rectales tant chez les sujets témoins que chez des patients recevant des antibiotiques [31]. Tan et al., sur un collectif de patients atteints de traumatisme crânien grave, ont quant à eux pu montrer que l'administration d'un mélange de trois probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus*) permettait une immunomodulation dans le sens d'une diminution du *switch* Th1 vers Th2, supposée propice au développement d'un état d'immunodépression [32]. De même, McNaught et al., en utilisant également du Lp299v chez 52 patients critiques, ont pu retrouver une diminution du taux d'IL-6 au 15^e jour, sans toutefois retrouver de modification de la colonisation gastrique et intestinale [33]. Enfin, Alberda et al., sur une cohorte de 19 patients de réanimation médicale, ont pu montrer que l'administration biquotidienne de symbiotique s'accompagnait d'une majoration des taux sériques d'IgA [34].

Ces signaux se traduisent-ils par des effets cliniques probants chez le patient de réanimation ? À ce jour, 15 études ont tenté de répondre à cette question (Tableau 4).

Probiotiques et mortalité du patient de réanimation

Une seule étude a eu pour objectif principal l'évaluation des effets de l'administration de probiotiques sur la mortalité en réanimation. Sur un collectif multicentrique de 167 patients ventilés mécaniquement plus de 72 heures, nous n'avons pas pu montrer d'effets favorables de l'administration quotidienne d'*Ergyphilus* sur la mortalité globale à j28, même si les patients du sous-groupe sepsis sévère semblent toutefois profiter de cette thérapeutique [35]. Cette absence d'effet bénéfique sur la mortalité est en accord avec cinq autres études, regroupant 637 patients qui ne retrouvaient pas non plus de baisse de la mortalité en critère de jugement secon-

daire [32,33,36–38]. Si décevante qu'elle soit, cette conclusion permet tout de même de pondérer les résultats inquiétants d'une étude récente de Besselink et al., qui mettait en évidence une surmortalité liée à l'administration prophylactique de probiotiques dans le contexte de pancréatite aiguë sévère [46].

Probiotiques et pneumonies

Le domaine principal d'intérêt de l'usage des probiotiques en réanimation est constitué par les infections et en particulier les pneumonies. Dans ce cadre, les probiotiques ont été principalement utilisés comme faisant partie de l'arsenal de prévention de pneumonies nosocomiales.

Les données concernant les effets des probiotiques au cours du traitement curatif de pneumonies actives sont majoritairement précliniques. L'administration de différentes souches de probiotiques, surtout des *Lactobacillus*, par différentes voies, dans des modèles murins de pneumonies à pneumocoque a permis de mettre en évidence une diminution de l'adhérence microbienne aux cellules épithéliales pulmonaires, une promotion de la clairance bactérienne locale, une immunomodulation du BALT, mais également une réduction des dommages pulmonaires. Des virusos peuvent également bénéficier expérimentalement des effets des probiotiques, et plusieurs études montrent les effets positifs de différentes souches sur des modèles murins de grippe [30]. Aucune donnée clinique n'existe en réanimation adulte dans le traitement des pneumonies sévères, que celles-ci soient communautaires ou nosocomiales.

La majeure partie de la littérature traitant des effets des probiotiques en réanimation concerne la prévention des PAVM. Après les travaux initiaux de Kotzampassi et al. [39] et Spindler-Vesel et al. [40], le groupe de Kollef a testé en 2010 au cours d'une étude randomisée contrôlée les effets de l'administration biquotidienne de *Lactobacillus rhamnosus*

Tableau 4 Études testant les effets des probiotiques en réanimation		Résultats			
Auteur	Type d'étude	Mortalité	Infections	Autres	Sécurité
Rayes et al. [42] 2002	Ouverte randomisée monoC. 90 patients chir. dig. majeure	ND	↓ Incidence d'infections nosocomiales	↓ Durée antibiothérapie	Aucun événement rapporté
Jain et al. [36] 2004	Aveugle randomisée monoC. 90 patients réa poly.	Pas de différence de mortalité	Pas de différence d'incidence d'infections nosocomiales	↓ Colonisation gastrique pathogènes	Aucun événement rapporté
McNaught et al. [33] 2005	Ouverte randomisée monoC. 103 patients réa poly. sortie hôpital	Pas de différence de mortalité	Pas de différence d'incidence d'infections nosocomiales	Pas de différence de perméabilité intestinale ou colonisation gastrique	Aucun événement rapporté
Rayes [43] 2005	Aveugle randomisée monoC. 66 greffés hépatiques	ND	↓ Incidence d'infections nosocomiales	↓ Durée antibiothérapie	Aucun événement rapporté
Kotzampassi et al. [39] 2006	Aveugle randomisée multiC. 65 patients réa chir./trauma.	ND	↓ Incidence d'infections nosocomiales	↓ Durée VM ↓ DMS ↓ PCT et CRP	Aucun événement rapporté
Spindler-Vesel et al. [40] 2007	Ouverte randomisée monoC. 113 polytraumatisés VM > 4 jours	ND	↓ Incidence d'infections nosocomiales	↓ Perméabilité intestinale	Aucun événement rapporté
Alberda et al. [34] 2007	Aveugle randomisée monoC. 28 patients réa poly.	ND	ND	↑ IgA et IgG sérum Pas de ↓ SDMV	Aucun événement rapporté
Forestier et al. [44] 2008	Aveugle randomisée monoC. 236 patients réa poly.	ND	↓ ns PAVM	Retard colonisation VAD Pseudomonas	Aucun événement rapporté
Klarin et al. [31] 2005	Ouverte randomisée monoC. 50 patients réa poly. VM > 2 jours	ND	ND	Pas de modification de colonisation oropharyngée	Aucun événement rapporté

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)		Résultats				
Auteur	Type d'étude	Intervention	Mortalité	Infections	Autres	Sécurité
Knight et al. [41] 2009	Aveugle randomisée monoC. 259 patients réa poly.	Synbiotic 2000 SNG × 2/jour jusqu'à j28/ sortie	ND	Pas de ↓ PAVM	Pas de modification de colonisation oropharyngée	Aucun événement rapporté
Morrow et al. [37] 2010	Aveugle randomisée monoC. 138 patients réa poly VM > 3 jours	2.10 ⁹ <i>L. rhamnosus</i> GG vs placebo Application orale + SNG × 2/ jour jusqu'à extubation ou décès	Pas de différence de mortalité réa	↓ Incidence PAVM	↓ Colite <i>C. Difficile</i>	Aucun événement rapporté
Barraud et al. [35] 2010	Aveugle randomisée multiC. 167 patients réa méd. VM > 3 jours	<i>Ergyphilus</i> vs placebo SNG × 1/jour jusqu'à extubation ou décès	Pas de différence de mortalité j28	Pas de ↓ PAVM ↓ Incidence BLC	↓ Mortalité sous-groupe sepsis sévère	Aucun événement rapporté
Oudhui et al. [38] 2011	Ouverte randomisée multiC. 254 patients réa poly. VM > 2 jours ou DS attendue > 3 jours	DDS vs 5.10 ⁹ <i>L. plantarum</i> 299 SNG × 2/jour jusqu'à fin NE/ sortie	Pas de différence de mortalité réa	Pas de différence d'incidence d'infections nosocomiales	↓ Colonisation Entérocoque et Pseudomonas, mais majoration colonisation entérobactéries vs DDS	Pas de génération de résistance antibiotique
Tan et al. [32] 2011	Ouverte randomisée monoC. 52 patients TCG.	Golden Bifid SNG × 3/jour pendant 21 jours	Pas de différence de mortalité j28	Pas de différence d'infections nosocomiales	Restaure balance Th1/ Th2 ↓ DMS réa	Aucun événement rapporté
Sanaie et al. [45] 2014	Aveugle randomisée monoC 40 patients réa poly.	VSL#3 vs placebo SNG × 2/jour pendant 7j	ND	ND	↓ IL6 et PCT ↓ SOFA	Aucun événement rapporté

En gras, les objectifs primaires de chaque étude.
 DDS : décontamination digestive sélective ; DS : durée de séjour ; IL6 : interleukine 6 ; ILC : infection liée au cathéter ; MonoC : monocentrique ; MultiC : multicentrique ;
 ND : non disponible ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; PCT = procalcitonine ; Med. : médicamenteuse ; NE : nutrition entérale ; Réa. : réanimation ; Poly. :
 polyvalente ; SOFA : *sequential organ failure assessment* ; TCG = traumatisme crânien grave ; VAD = voies aérodigestives ; VM : ventilation mécanique invasive ; vs : versus.
Ergyphilus = 10¹¹ *L. rhamnosus* GG + *L. casei* + *L. acidophilus* + *B. bifidum* ; *Golden Bifid* = 10⁹ *B. longum* + *L. bulgaricus* + *Strepto. thermophilus* ; *Synbiotic 2000* = 10¹⁰
Pedococcus + *Leuconostoc* + *L. plantarum* + *L. paracasei* ; VSL#3 = 9.10¹¹ *L. Casei* + *L. acidophilus* + *L. plantarum* + *L. delbruecki* + *B. longum* + *B. breve* + *B. infantis* + *Strepto. Thermophilus*.

GG pendant toute la durée de la période d'intubation de 138 patients ventilés plus de trois jours principalement dans un contexte post-traumatique. L'objectif principal était la survenue de PAVM microbiologiquement confirmées par LBA. La conclusion de cette étude, en accord avec celles précédemment citées, était que l'administration de cette souche permettait une réduction des PAVM cliniquement ou microbiologiquement confirmées, même s'il convient de souligner une incidence de pneumonies dans le groupe placebo particulièrement élevée [37]. D'autres études, négatives, ont ensuite été publiées. Ainsi, dans notre étude déjà citée, nous n'avons pu retrouver de diminution significative du taux de PAVM, tout comme Knight et al. [38,41]. Plusieurs méta-analyses et/ou revues systématiques se sont rapidement emparées de la question. Ainsi, peu de temps après les publications des groupes de Kollef et Gibot, Siempos et al. confirmèrent les résultats de Kollef et al. [47,48]. En compilant respectivement 7 et 12 études, et plus de 1 000 et 1 500 patients, ils purent mettre en évidence un effet protecteur des probiotiques sur la survenue de pneumonies nosocomiales avec des OR identiques et statistiquement significatifs de 0,61 (IC 95 % : 0,41–0,91). Compte tenu de ces résultats favorables, des recommandations ont offert une place à l'utilisation des probiotiques, telles que celles de la Société canadienne de nutrition. En revanche, dans une méta-analyse récente, Gu et al. ne retrouvent pas la même réduction de risque de PAVM et concluent que les preuves limitées suggèrent que les probiotiques n'ont pas d'effet bénéfique chez les patients ventilés mécaniquement [49]. Plusieurs explications peuvent rendre compte de ces résultats contradictoires. Si toutes ces études concernent des patients de réanimation, dont la plupart sont ventilés mécaniquement, elles diffèrent sur de nombreux points importants. Il existe en effet une grande hétérogénéité dans ces études (I^2 : 36–51 %), hétérogénéité de populations (médicales, chirurgicales), hétérogénéité dans les critères diagnostiques de pneumonies, mais aussi et surtout dans les traitements probiotiques utilisés, en termes de souches, de doses, de voies et de date d'administration. En montrant que l'administration de probiotiques réduisait globalement l'incidence de pneumonies nosocomiales de réanimation, une méta-analyse plus récente de notre groupe a pu réconcilier ces éléments. Nous avons en effet pu retrouver, pour des raisons de critères d'inclusion, que dans les méta-analyses incluant principalement des études portant sur des patients de traumatologie, il existait un bénéfice du traitement probiotique, alors que dans les méta-analyses incluant des patients médicaux, ce bénéfice était dilué [50].

Données de sécurité

Les probiotiques étant considérés aux États-Unis comme des compléments alimentaires, leur commercialisation n'est pas soumise aux mêmes réglementations et au même monitoring de

sécurité d'emploi que des médicaments, sans toutefois être totalement dérégulés. Un rapport conjoint des autorités sanitaires nord-américaines a revu en 2011 les données de sécurité des probiotiques [51].

L'effet indésirable redouté est d'ordre infectieux. Des cas de bactériémies ou d'endocardites ont été décrits avec les Lactobacilles, et des fongémies sont bien connues avec *Saccharomyces*. Ces effets secondaires semblent toutefois survenir dans des populations immunodéprimées ou avec un grêle court. Aucune des études réalisées en réanimation ne relève d'effets indésirables graves, en particulier infectieux, malgré un certain degré probable d'immunoparalysie chez ces patients critiques.

Cela pondère les résultats de l'étude Propatria, montrant une surmortalité par augmentation du risque d'ischémie digestive, rapportée à l'afflux massif de bactéries dans un jéjunum pas « habitué » à cela, et probablement déjà en souffrance ischémique en raison d'une pancréatite aiguë sévère [46]. Sur le plan métabolique, il existe également un risque théorique d'acidose D-lactique en cas de grêle court.

Enfin, certaines souches de Lactobacilles sont porteuses de gènes plasmidiques de résistances à certains antibiotiques comme la vancomycine ou les aminosides. Le risque théorique de transfert *in vivo* à des bactéries pathogènes n'a, à ce jour, pas été mis en évidence.

Conclusion

Les probiotiques sont des produits commerciaux vantés dans les médias et consommés quotidiennement en grande quantité dans le monde. Malgré des effets théoriques intéressants, une facilité d'utilisation, un faible coût et une bonne sécurité d'utilisation, les données disponibles actuellement ne permettent pas de clairement recommander leur utilisation en réanimation, en dehors du cadre de la recherche ou de situations très particulières [52].

Il s'agit néanmoins d'un champ d'investigation prometteur, et de nombreux points restent à élucider, comme le type de germes à utiliser, l'inoculum et les meilleures modalités pratiques d'administration. Cela passe par une consolidation des connaissances physiologiques et du rôle de chaque acteur, au niveau digestif, mais également pulmonaire [53]. L'utilisation d'outils modernes de biologie moléculaire et des projets de grande envergure, comme le *Human Microbiome Project* ou le *MetaHit* [54], devraient permettre de répondre à ces questions, préliminaire indispensable à la réalisation de nouvelles études cliniques, au mieux dans des populations soigneusement sélectionnées.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Isakow W, Morrow LE, Kollef MH (2007) Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations. *Chest* 132:286–94
- McNabb B, Isakow W (2008) Probiotics for the prevention of nosocomial pneumonia: current evidence and opinions. *Curr Opin Pulm Med* 14:168–75
- Lilly DM, Stillwell RH (1965) Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 147:747–8
- Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- Morrow LE, Kollef MH (2008) Probiotics in the intensive care unit: why controversies and confusion abound. *Crit Care* 12:160
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA (2010) Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:503–14
- Butel MJ (2014) Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* 44:1–8
- Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I (2015) Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol* 28:309–22
- Macpherson AJ, Harris NL (2004) Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 4:478–85
- Mittal R, Coopersmith CM (2014) Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 20:214–23
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB (2010) Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859–904
- Brestoff JR, Artis D (2013) Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol* 14:676–84
- Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB (2013) The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 14:660–7
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK (2016) Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 14:20–32
- Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, et al (2013) The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 187:1382–7
- Zeissig S, Blumberg RS (2014) Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol* 15:307–10
- Maslowski KM, Mackay CR (2011) Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 12:5–9
- Pamer EG (2007) Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol* 8:1173–8
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307:1915–20
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ (2012) Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336:1268–73
- Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G (2013) Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 14:685–90
- Round JL, Mazmanian SK (2009) The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:313–23
- Chu H, Mazmanian SK (2013) Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 14:668–75
- West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al (2015) The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 135:3–13
- Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, et al (2011) Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci* 56:2361–5
- Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al (2011) Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci* 56:1171–7
- Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al (2005) Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 390:104–13
- Gatt M, Reddy BS, MacFie J (2007) Review article: bacterial translocation in the critically ill — evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 25:741–57
- Alexandre Y, Le Blay G, Boisramé-Gastrin S, et al (2014) Probiotics: a new way to fight bacterial pulmonary infections? *Med Mal Infect* 44:9–17
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al (2014) Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11:506–14
- Klarin B, Johansson ML, Molin G, et al (2005) Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Crit Care* 9:R285–R93
- Tan M, Zhu JC, Du J, et al (2011) Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care* 15:R290
- McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG, MacFie J (2005) A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 24:211–9
- Alberda C, Gramlich L, Meddings J, et al (2007) Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 85:816–23
- Barraud D, Blard C, Hein F, et al (2010) Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 36:1540–7
- Jain PK, McNaught CE, Anderson ADG, et al (2004) Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl* 23:467–75
- Morrow LE, Kollef MH, Casale TB (2010) Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1058–64
- Oudhuis GJ, Bergmans DC, Dormans T, et al (2011) Probiotics versus antibiotic decontamination of the digestive tract: infection and mortality. *Intensive Care Med* 37:110–7
- Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al (2006) Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte®) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 30:1848–55
- Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al (2007) Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31:119–26
- Knight DJW, Gardiner D, Banks A, et al (2009) Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 35:854–61

42. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al (2002) Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 74:123–7
43. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al (2005) Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation — a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 5:125–30
44. Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al (2008) Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care* 12:R69
45. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Hamishehkar H, et al (2014) Effect of a multispecies probiotic on inflammatory markers in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci* 19:827–33
46. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, et al (2008) Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371:651–9
47. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME (2010) Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 38:954–62
48. Liu K, Zhu Y, Zhang J, et al (2012) Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 16:R109
49. Gu WJ, Wei CY, Yin RX (2012) Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 142:859–68
50. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S (2013) Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 143:646–55
51. Doron S, Snyderman DR (2015) Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 60:S129–S34
52. Bo L, Li J, Tao T, et al (2014) Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009066
53. Forsythe P (2014) Probiotics and lung immune responses. *Ann Am Thorac Soc* 11:S33–S7
54. Li J, Jia H, Cai X, et al (2014) An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 32:834–41