

ISSN 0965-0662

# NUTRITION CLINIQUE et MÉTABOLISME

Décembre 2009  
Vol. 23 – N° 4  
p. 183–258

**Numéro thématique : Nutrition en réanimation  
coordonné par Jean-Charles Preiser  
et Bruno Raynard**

**ÉDITORIAL**  
Une nutrition controversée en réanimation. La parole est à la défense  
J.-C. Preiser, R. Chivéro et B. Raynard 183

**REVUES GÉNÉRALES**

SIRS, Sépsis, CARS, SDRA : comprendre différents aspects de l'inflammation en réanimation  
O. Martinet, X. Delabranche, M. Aghajanian et M. Hasselmann 185

Place de la calorimétrie indirecte et des formules estimant la dépense énergétique des malades de réanimation  
B. Raynard 192

Mise en oeuvre de la nutrition entérale précoce en réanimation : pourquoi et à quel prix ?  
A. Guimaraes 198

Association nutrition entérale et parentérale en réanimation : nouveau concept d'optimisation  
R. Thibault, G.P. Heidegger, M.M. Berger et C. Richard 206

Gestion des complications digestives de la nutrition entérale en réanimation  
B. Raynard et S. M. Schneider 214

Prise en charge de la sarcopénie en réanimation  
C. De Preto, M.-H. Bastrin et J.-C. Preiser 220

Quel pharmacutriments choisir en réanimation ?  
M. Coiffier, F. Tamson et P. Diechelette 226

Rôles des manipulations du microbiote intestinal en réanimation  
S. Bergamini et S. M. Schneider 235

Recommandations francophones pour le contrôle glycémique en réanimation (patients diabétiques et pédiatrie exclus)  
C. Iché 245

59002

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.


Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com

**NUTRITION CLINIQUE**  
 et **MÉTABOLISME**

Nutrition clinique et métabolisme 23 (2009) 235–244

Revue générale

## Rôles des manipulations du microbiote intestinal en réanimation

*Roles of microbiota manipulations in the ICU*

Stig Bengmark<sup>a,b,\*</sup>, Stéphane M. Schneider<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Institute of Hepatology, University College, London Medical School, 69-75, Chenies Mews, London WC1E 6HX, Royaume-Uni

<sup>b</sup> Lund University, Kustvägen, 13, 26332 Högåns, Suède

<sup>c</sup> Faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 28, avenue de Valombrose, 06107 Nice cedex 2, France

<sup>d</sup> Pôle digestif, hôpital de l'Archet, centre hospitalier universitaire de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France

Reçu le 15 septembre 2008 ; accepté le 22 octobre 2009

### Résumé

Le microbiote intestinal est profondément perturbé chez le malade de réanimation, avec une disparition des bactéries lactiques bénéfiques. Dans des situations dans lesquelles le patient est soumis à une hyperinflammation, puis à une immunoparésie du fait de sa pathologie aiguë mais aussi d'une pathologie chronique et des traitements employés, il est crucial de rétablir une homéostasie inflammatoire et immunitaire, et les manipulations du microbiote par des probiotiques ou des synbiotiques en sont le meilleur outil. Il n'est pas question d'administrer tout probiotique ou tout synbiotique à tout malade de réanimation, au risque d'inefficacité, voire d'augmentation de la mortalité. Pour autant, il existe de bons niveaux de preuve en chirurgie réglée, chez le polytraumatisé et en cas de pancréatite aiguë pour des mélanges de souches et fibres bien définies. La réaction inflammatoire étant extrêmement précoce, l'administration de probiotiques ou synbiotiques dans ces situations doit être également précoce.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Réanimation ; Microbiote ; Probiotique ; Synbiotique ; Pancréatite aiguë

### Abstract

The intestinal microbiota displays dramatic changes in the ICU patient, with a loss of the entire beneficial lactic bacterial flora. In situations of hyperinflammation followed by immune paresis that are due to the acute disease but also to chronic diseases and drugs used, it is crucial to reestablish inflammatory and immune homeostasis, and microbiota manipulations with probiotics or synbiotics is an instrument of choice. It is not recommended to give any ICU patient any probiotic or synbiotic, for fear of inefficacy or even increased mortality. However, there is strong evidence in elective surgery, polytrauma and acute pancreatitis for well-defined formulations of bacterial strains and fibers. The inflammatory response is immediate and therefore administration of probiotics or synbiotics in these situations must also be immediate.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords**: ICU; Microbiota; Probiotic; Synbiotic; Acute pancreatitis

### 1. Une épidémie de pathologies aiguës

L'infection est la complication la plus fréquente en médecine et en chirurgie, touchant dans un pays comme les États-Unis (300 millions d'habitants) jusqu'à 751 000 personnes par an, dont 215 000 (29 %) en décèdent, ce qui fait en fait la dixième cause de mortalité dans le pays. On peut estimer au double la

\* Auteur correspondant. 185, Barrier Point Road, Royal Docks, London E16 2SE, Royaume-Uni.

Adresse e-mail : s.bengmark@ucl.ac.uk (S. Bengmark).

fréquence dans les pays de l'Union européenne. De plus, la morbidité et la mortalité en cas de pathologie aiguë augmentent régulièrement depuis plusieurs décennies ; avec un taux de progression de 1,5 % par an, elles ont le potentiel de doubler d'ici 50 à 60 ans.

## 2. Associées à des pathologies chroniques et un système immunitaire défaillant

L'épidémie de pathologies aiguës tient certainement en grande partie au nombre sans cesse croissant d'individus porteurs de maladies chroniques dans le monde entier. L'Organisation mondiale de la santé estime que ces dernières sont responsables de 46 % de la morbidité et 58 % de la mortalité globale dans le monde ; 35 millions de personnes meurent chaque année de maladies chroniques et ce chiffre augmente régulièrement [1]. La majorité des patients admis pour pathologie aiguë présente auparavant des signes de déficit immunitaire. On sait bien que la plupart des admissions en unités de soins intensifs concerne des personnes âgées et/ou souffrant d'une ou plusieurs maladies chroniques avec diminution de la résistance aux infections. Environ la moitié des personnes présentant un sepsis est âgée de plus de 65 ans et 48 % sont neutropéniques.

## 3. Une dysfonction immunitaire

L'homme du XXI<sup>e</sup> siècle est largement exposé aux produits chimiques. Les effets immunitaires des médicaments ne sont ni décrits ni compris comme ils devraient l'être. Les données d'études expérimentales permettent cependant d'assumer qu'une grande partie des médicaments utilisés en réanimation a des effets délétères sur l'immunité. Par exemple, des études sur la réponse de chimioluminescence, la mobilité chimiotactique, les propriétés bactéricides et cytostatiques, ainsi que la prolifération lymphocytaire ont montré qu'un antibiotique comme la mezlocilline entraînait à la posologie de 150 mg/kg de poids une inhibition significative des fonctions essentielles des macrophages [2]. Une série d'études a démontré que la présence de noradrénaline entraînait une multiplication de la croissance de bactéries Gram négatives par un facteur pouvant aller jusqu'à 100 000 (5 logs) [3] ; cela explique les observations anciennes de concentrations plus élevées de catécholamines chez des patients qui développent des complications septiques en comparaison à ceux qui ont des suites opératoires simples [4]. La libération de noradrénaline est un stimulant puissant de la virulence bactérienne [5] et il existe des arguments forts qui suggèrent que les bactéries potentiellement pathogènes, habituellement de simples colonisateurs, changent leur phénotype sous l'effet du stress et deviennent pathogènes [6].

## 4. Restreindre les apports en produits chimiques, médicaments et... nutriments

L'homéostasie est importante pour l'ensemble des fonctions de l'organisme et en particulier pour le système immunitaire et la résistance aux maladies. Des substances chimiques peuvent,

en fonction de la dose administrée, avoir des effets stimulants ou inhibiteurs ; ce phénomène est appelé hormesis chimique, selon la loi d'Arndt-Schultz. De nombreuses substances chimiques peuvent être immunostimulantes (et diminuer la morbidité) à faibles doses et entraîner une immunodépression (augmentant la mortalité) à plus fortes doses. Ces effets sont plus prononcés quand les fonctions de régulation de l'aire splanchnique (intestin et foie) sont court-circuitées par une administration parentérale ; cela était largement ignoré par le passé, quand on pensait que la perfusion de quantités importantes d'eau, électrolytes et macronutriments serait bénéfique au patient et améliorerait son pronostic. Aujourd'hui, on sait bien que l'apport important, en particulier parentéral, d'eau, électrolytes et nutriments, entraîne une immunodépression et augmente la morbidité. Les apports nutritionnels excessifs, par voie parentérale et même entérale, ont fréquemment des conséquences sérieuses, parfois fatales, et doivent être évités [7].

## 5. Hyperinflammation

Les patients qui développent des complications septiques sévères sont connus pour répondre au stress physique et mental par une libération prolongée et excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et de protéines de la phase aiguë telles que la protéine C-réactive et l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1). Cette réaction est fortement associée à l'aggravation de l'agression, incluant le syndrome de détresse respiratoire aiguë et le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). Parmi les changements observés lors de cette réaction excessive de phase aiguë figurent une augmentation de l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium, une augmentation de la production des molécules d'adhésion intracellulaire (ICAM-1), une activation des propriétés pro-oxydantes des polynucléaires, la libération du facteur d'activation plaquettaire (PAF), associées à un retard dans l'apoptose des polynucléaires. Les adipocytes du tissu adipeux périviscéral, en comparaison à ceux du tissu adipeux sous-cutané, produisent plus d'acides gras libres mais également environ trois fois plus d'IL-6 et de PAI-1 par gramme de tissu, ce qui explique sans doute le plus grand risque de pathologies aiguës comme chroniques en cas d'obésité androïde. Des organes comme le foie et les poumons peuvent être soumis à des pressions pro-inflammatoires et pro-coagulantes allant d'un à plusieurs milliers, dans la mesure où le volume du tissu adipeux périviscéral peut varier de quelques millilitres chez un sujet maigre à environ six litres chez l'obèse.

## 6. Immunoparésie

Polytraumatisme, chirurgie lourde et sepsis sévère vont entraîner une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation du nombre de polynucléaires circulants et tissulaires. Menges et al. ont montré une atteinte marquée de l'immunité cellulaire innée, avec une diminution des lymphocytes CD4 *helpers* et une augmentation des lymphocytes CD8 *suppresseurs*, chez des patients après traumatisme sévère [8]. Un rapport CD4/CD8 inférieur à 1 est un signe

d'immunodépression sévère et prédit des complications tel le SDMV ; cela a été vérifié chez des patients hospitalisés pour infarctus du myocarde, pancréatite aiguë, polytraumatisme et en réanimation oncologique [9]. En parallèle à la diminution des lymphocytes, on observe une augmentation des neutrophiles dans le sang et dans les tissus ; cela a été rapporté en cas de choc, sepsis, polytraumatisme, brûlures sévères et pancréatite aiguë sévère. L'infiltration tissulaire par les polynucléaires neutrophiles paraît en cause dans les complications « classiques » postopératoires et post-traumatiques que sont l'iléus, l'insuffisance médullaire, la dysfonction endothéliale et les destructions tissulaires, observées en particulier aux niveaux pulmonaire, hépatique, intestinal et rénal, qui peuvent suivre. L'infiltration neutrophilique d'organes tels que les poumons est également caractéristique des décès par sepsis, conséquence d'une « inflammation généralisée autodestructrice ». L'étendue de cette infiltration est significativement aggravée par des interventions mécaniques comme la manipulation de l'intestin pendant l'intervention ou la ventilation mécanique [10]. Elle est également influencée par un mauvais état nutritionnel, un déficit immunitaire préexistant, une obésité, un diabète/une hyperglycémie et fortement associée à l'expression dans l'organisme de molécules telles que NF- $\kappa$ B, COX-2, LOX et iNOS. L'inhibition de l'apoptose des neutrophiles circulants, l'activation concomitante de NF- $\kappa$ B et l'activité réduite des caspases 9 et 3 sont également des changements importants en cas de sepsis [11].

### 7. Les poumons, organe cible

Les manifestations cliniques les plus fréquentes, et souvent les plus sévères, de la défaillance viscérale sont observées dans les poumons. Par exemple, dans les 24 premières heures d'une pancréatite aiguë sévère, la défaillance d'un seul organe concerne dans l'ordre le poumon (81–91 %), le rein (4,5–5 %) et la coagulation (4,5–14 %). Le degré de stress oxydant, d'activation des neutrophiles et d'infiltration par ces derniers, en particulier dans les poumons, paraît être le premier déterminant du pronostic.

L'atteinte aiguë du poumon est caractérisée par des lésions des cellules endothéliales des capillaires alvéolaires, une augmentation de la perméabilité capillaire conduisant à une hypoxie et l'accumulation de substances inflammatoires associées aux polynucléaires : espèces réactives de l'oxygène, enzymes protéolytiques, eicosanoïdes et différents autres médiateurs. Les lésions tissulaires dues aux neutrophiles, particulièrement au niveau pulmonaire, sont également en rapport avec l'hypoperfusion splanchnique due aux lésions endothéliales, l'augmentation de l'expression de l'ICAM-1, la libération de protéases par un pancréas hypoxique, le transport de la lymphe mésentérique par les lymphatiques et le canal thoracique plutôt que par la veine porte, ainsi qu'avec la production de diverses cytokines. Des études chez l'animal ont montré que la lymphe mésentérique après un choc activait les mécanismes conduisant aux lésions pulmonaires aiguës et que la dérivation du canal thoracique pouvait prévenir les lésions pulmonaires induites par un traumatisme ou un choc hémorragique.

### 8. Suivre l'immunoparésie

La réponse inflammatoire post-traumatique se déroule en au moins trois phases distinctes qui nécessiteront des traitements, y compris nutritionnels, différents. Bien que l'état de santé prémorbide (voir section 2) et une prédisposition génétique influencent fortement le pronostic, il y a beaucoup de place pour l'intervention, particulièrement lors des 24 à 36 premières heures, afin de réduire l'inflammation et limiter l'étendue de l'immunoparésie qui suivra. Des concentrations élevées d'IL-6 et de PAI-1 ont été proposés comme marqueurs pronostiques de devenir, à la fois dans des situations aiguës comme l'infarctus du myocarde, la pancréatite ou après chirurgie ou traumatisme, mais aussi dans des situations subaiguës ou chroniques comme l'arthrite, le diabète, la dépression sévère ou la maladie d'Alzheimer. Dans la pancréatite aiguë sévère, il existe une fenêtre étroite dans les 24–36 premières heures qu'il est possible d'utiliser pour améliorer le devenir. L'effet pronostique d'une hyperinflammation précoce a été démontré chez l'homme dans une situation de greffe hépatique ; tous les patients qui, entre le début et la fin de l'intervention, présentaient une élévation du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 d'un facteur supérieur à 6 ont développé un sepsis en postopératoire [12].

### 9. Diminuer l'immunoparésie

Tout doit être fait dans la limite du possible pour éviter ou minimiser en phase précoce les traitements qui aggraveront l'immunoparésie : médicaments dont les antibiotiques, nutrition parentérale, glucose et macromolécules, transfusions, drains et cathéters, manipulation chirurgicale des tissus, ventilation mécanique. La nutrition entérale doit être débutée progressivement en évitant l'hyperglycémie et ses conséquences infectieuses. De même, il faut éviter les solutions riches en molécules pro-inflammatoires comme les acides gras n-6. Les solutions de nutrition parentérale et certaines de nutrition entérale entraînent chez l'animal une activation de l'iNOS et une atteinte de la fonction de barrière intestinale comme du microbiote qui favorisent la translocation bactérienne. Les mélanges de nutrition entérale fabriqués dans les hôpitaux, à base de poisson, viande, fruits et légumes frais et légumineuses, ont été abandonnés depuis plusieurs années pour des raisons d'hygiène et d'efficacité parfois discutables ; des études contrôlées comparant ces mélanges aux mélanges standard disponibles et étudiant leurs effets sur l'immunité et le devenir seraient utiles.

### 10. Prévenir l'immunoparésie

Le stress métabolique et les réactions de phase aiguë et de phase chronique impliquent de nombreuses molécules et voies de signalisations et affectent des fonctions multiples dans l'organisme. La plupart des médicaments anti-inflammatoires a été conçue pour bloquer spécifiquement une molécule ou une voie, ce qui peut expliquer leur efficacité limitée, tant en situation aiguë qu'en situation chronique. La réponse de phase aiguë dans l'organisme implique de nombreuses voies qui court-circuiteront celles inhibées par les médicaments. Un

Tableau 1  
Propriétés de certaines bactéries lactiques.

Réduire et/ou éliminer les microorganismes potentiellement pathogènes
Réduire et/ou éliminer différentes toxines, mutagènes ou carcinogènes
Promouvoir l'apoptose
Synthétiser et/ou libérer de nombreux nutriments, antioxydants, facteurs de croissance, de coagulation et divers composés
Moduler la réponse immunitaire innée et adaptative
Promouvoir et/ou maintenir la motricité digestive, prévenant l'iléus
Inhiber l'activation de NF-kB
Inhiber la synthèse basale d'IL-8 et la synthèse et sécrétion d'IL-8 induites par le TNF- $\alpha$
Inhiber l'expression de COX-2 et restaurer le rapport COX-1/COX-2

contrôle « bioécologique », comme par l'utilisation conjointe d'antioxydants, d'émulsions lipidiques anti-inflammatoires  $\omega$ -3, de fibres fonctionnelles et de bactéries probiotiques, a l'avantage de moduler la plupart des voies en parallèle.

Les bactéries lactiques (LAB) ont de nombreuses propriétés (Tableau 1). Certains de ces effets sont portés à la fois par les LAB vivantes et inactivées. D'autres, comme l'inhibition de la synthèse et de la sécrétion d'IL-8, sont le seul fait des LAB vivantes et non pas de celui des lysats bactériens ou des LAB inactivées par la chaleur ou les rayons gamma. Les effets immunomodulateurs sont également induits par des produits bactériens comme le butyrate, le propionate, le pyruvate et parfois également le lactate et l'acétate. Le butyrate et le propionate par exemple, dont on peut également augmenter les concentrations fécales par l'administration de *Saccharomyces boulardii* [13], diminuent respectivement l'expression de COX-2 de 85 et 72 % et augmentent celle de COX-1 de 37 et 23 % respectivement, effets non retrouvés avec le lactate et l'acétate.

## 11. Les bactéries lactiques préviennent l'infiltration par les neutrophiles et les destructions tissulaires

Il a été démontré dans un modèle animal de ligature et ponction cœcale que l'infiltration neutrophilique liée à l'agression et la destruction tissulaire qui en suit pouvaient être efficacement prévenues par un cocktail synbiotique (probiotiques + prébiotiques) administré per os. Ce mélange synbiotique, Synbiotic 2000 Forte<sup>®</sup>, contient des souches de LAB probiotiques (*Pediococcus pentosaceus*, *Lactococcus raffinolactis*, *Lactobacillus paracasei* sub. sp. *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2362) ( $4 \times 100$  milliards) et  $4 \times 2,5$  g de fibres prébiotiques (inuline, bêtaglucan, pectine et amidon résistant). Il a été administré par voie orale avant l'agression expérimentale [14] ou bien les quatre LAB du cocktail par voie sous-cutanée [15]. Les deux voies ont permis de manière comparable de prévenir l'infiltration neutrophilique et la destruction tissulaire au niveau pulmonaire. Le nombre de polynucléaires dans les poumons (moyenne de cinq champs) était après administration orale :

- synbiotique  $9,00 \pm 0,44$  ;
- LAB seules  $8,40 \pm 0,42$  ;
- fibres seules  $31,20 \pm 0,98$  ;
- placebo (fibres non fermentescibles)  $51,10 \pm 0,70$ .

Les valeurs correspondantes de myéloperoxydase (témoin de l'activation des neutrophiles) étaient de :

- $25,62 \pm 2,19$  ;
- $26,75 \pm 2,61$  ;
- $56,59 \pm 1,73$  ;
- $145,53 \pm 7,53$ .

Les valeurs de malone-dialdéhyde étaient de :

- $0,22 \pm 1,31$  ;
- $0,28 \pm 3,55$  ;
- $0,48 \pm 5,32$  ;
- $0,67 \pm 2,94$ .

Et celles de monoxyde d'azote de :

- $17,16 \pm 2,03$  ;
- $18,91 \pm 2,24$  ;
- $47,71 \pm 3,20$  ;
- $66,22 \pm 5,92$ .

Toutes les différences entre groupes thérapeutiques et groupe placebo étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ).

## 12. Probiotiques en chirurgie et réanimation

### 12.1. Pancréatite aiguë

Une étude néerlandaise de 2008, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double insu contre placebo avec analyse en intention de traiter, a fait beaucoup de bruit [16]. Deux cent quatre-vingt-dix-huit patients avec une pancréatite aiguë sévère (Apache II  $\geq 8$  ou Imrie  $\geq 3$  ou protéine C-réactive  $\geq 150$  mg/L) ont été randomisés. Cent cinquante-trois patients ont reçu en plus d'une nutrition entérale standard en site jéjunal, une préparation contenant six souches différentes de probiotiques lyophilisées donc viables (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium lactis*) pendant 28 jours et 145 patients ont reçu un placebo. Le critère d'évaluation principal était un critère composite évalué pendant un suivi de 90 jours : pancréatite nécrotique infectée, bactériémie, pneumonie, sepsis urinaire, ascite infectée. Les critères secondaires comprenaient la mortalité et la défaillance multiviscérale. Il n'existait pas de différence significative quant aux complications infectieuses entre le groupe probiotiques (30 %) et le groupe placebo (28 %). En revanche, le nombre de décès était significativement plus important dans le groupe probiotiques (16 % contre 6 %, RR = 2,53 ; IC<sub>95</sub> % : 1,22–5,25). La majorité des décès était due à une défaillance multiviscérale : groupe probiotiques (83 %) et groupe placebo (78 %). Une ischémie intestinale était détectée en peropératoire ou à l'autopsie chez neuf patients du groupe probiotiques (dont huit cas mortels) contre 0 dans le groupe placebo ( $p = 0,004$ ). L'augmentation de la consommation locale d'oxygène due aux probiotiques chez des malades traités par des drogues vasopressives, ainsi que l'administration

des probiotiques en site jéjunal et l'inflammation locale favorisée par de grandes quantités de bactéries probiotiques sur une muqueuse déjà fragilisée pourraient être en cause.

### 12.2. Diarrhée en nutrition entérale

La diarrhée est la complication la plus fréquente de la nutrition entérale, particulièrement en réanimation [17]. Les modifications du microbiote induites par une nutrition entérale exclusive sans fibres en sont un des facteurs majeurs [18]. Parmi les probiotiques, les effets préventifs de *Saccharomyces boulardii* (à la posologie de 2 g/j par voie entérale) sur la survenue d'une diarrhée en NE ont été démontrés par trois études randomisées contrôlées chez des malades agressés [19–21]. Un mode d'action de cette levure pourrait être la majoration de la concentration luminale des acides gras à chaîne courte, en particulier le butyrate [13]. Les acides gras à chaîne courte contribuent également à la résistance à *Clostridium difficile*.

## 13. Synbiotiques avec souche unique de probiotique en chirurgie et réanimation

### 13.1. Pancréatite aiguë

Des malades atteints d'une pancréatite aiguë sévère ont été randomisés pour recevoir chaque jour pendant les sept premiers jours, par sonde nasojéjunale, une préparation lyophilisée de  $10^9$  *Lactobacillus plantarum* 299 avec un substrat de fibre d'avoine ou la même préparation stérilisée par la chaleur [22]. L'étude a été interrompue quand des analyses statistiques répétées ont mis en évidence une différence entre les deux groupes. À ce moment, 22 patients avaient reçu la LAB vivante et 23 l'inactivée. Infections de nécrose et abcès étaient observés chez un sur 22 (4,5 %) du groupe LAB vivante et sept sur 23 (30 %) dans le groupe LAB inactivée ( $p=0,023$ ). Le seul patient du premier groupe à avoir développé une infection présentait des signes d'infection urinaire au 15<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire huit jours après la fin du traitement. La durée de séjour était plus courte dans le groupe LAB vivante (13,7 jours contre 21,4 jours), mais la taille limitée de l'échantillon ne permettait pas d'atteindre la significativité statistique.

### 13.2. Chirurgie abdominale

*Lactobacillus plantarum* 299 ( $10^9$ ) et la fibre d'avoine ont été étudiés chez des patients bénéficiant d'une chirurgie abdominale lourde, principalement de résection de foie, pancréas et estomac (réparties également entre groupes). Trois groupes ont été comparés :

- nutrition entérale standard + LAB vivante et fibre d'avoine ;
- nutrition entérale standard + LAB inactivée par la chaleur et fibre d'avoine ;
- nutrition entérale standard [23].

Chaque groupe comprenait 30 patients. Le taux de sepsis à 30 jours était de 10 % (trois sur 30 patients) dans les deux

groupes recevant la bactérie contre 30 % (neuf sur 30 patients) dans le groupe sous nutrition entérale standard seule ( $p=0,01$ ) ; la différence la plus marquée concernait les pneumopathies avec deux cas dans le groupe 1, un dans le groupe 2 et six dans le groupe 3. L'effet préventif du synbiotique paraissait le plus prononcé dans les résections gastriques et pancréatiques, avec des taux de sepsis respectifs de 7 % dans le groupe 1, 17 % dans le groupe 2 et 50 % dans le groupe 3. Les patients sous LAB vivante ont reçu moins d'antibiotiques ( $p=0,04$ ). La durée moyenne de l'antibiothérapie était de :

- $4,0 \pm 3,7$  jours dans le groupe 1 ;
- $7,0$  jours  $\pm 5,2$  jours dans le groupe 2 ;
- $8,0$  jours  $\pm 6,5$  jours dans le groupe 3.

L'incidence des complications non infectieuses était de 30 % (neuf sur 30) dans le groupe nutrition entérale seule, 17 % (cinq sur 30) dans le groupe LAB inactivée et 13 % (quatre sur 30) dans le groupe LAB vivante. Aucune différence n'a été observée en termes de durée de séjour, hémoglobine, leucocytes, lymphocytes, protéine C-réactive, urée, bilirubine, albumine, CD45 RA, CD45 RO, CD4, CD8, rapport CD4/CD8 ou cellules NK.

### 13.3. Greffe hépatique

Une étude prospective randomisée utilisant le même synbiotique a été réalisée chez 95 receveurs de greffe hépatique [24] et trois groupes ont été étudiés :

- décontamination digestive sélective (DDS) quatre fois par jour pendant six semaines ( $n=32$ ) ;
- *Lactobacillus plantarum* 299 lyophilisé (LPL) à la dose de  $10^9$  plus 15 g de fibre d'avoine et d'inuline ( $n=31$ ) pendant 12 jours postopératoires ;
- identique au groupe 2, le *Lactobacillus plantarum* 299 étant inactivé par la chaleur (LPI) ( $n=32$ ).

Tous les patients recevaient une nutrition entérale dès le deuxième jour postopératoire. Aucun décès n'est survenu. Le nombre d'infections postopératoires était : DDS 23, LPI 17 et LPL 4. Le pourcentage de patients infectés était : DDS 48 % (15 sur 32), LPI 34 % (11 sur 32) et LPL 13 % (quatre sur 31) ( $p=0,017$ ). Les infections prédominantes étaient l'angiocholite (DDS 10, LPI 8, LPL 2) et la pneumopathie (DDS 6, LPI 4 et LPL 1). Les germes les plus fréquemment isolés étaient les entérocoques (DDS 8, LPI 8, LPL 1) et staphylocoques (DDS 6, LPI 3, LPL 1). Aucune infection à *Escherichia coli* ou *Klebsiella* n'était observée dans le groupe LPL. Le nombre de patients nécessitant une hémodialyse était : DDS 8, LPI 4 et LPL 2 et le nombre de réinterventions : DDS 6, LPI 2 et LPL 4. Le rapport CD4/CD8 était plus élevé dans le groupe LPL en comparaison aux autres groupes ( $p=0,06$ ) et la durée de séjour en réanimation, à l'hôpital, sous antibiotiques, plus courte dans le groupe LPL sans toutefois atteindre la significativité statistique.

#### 14. Synbiotiques avec souches multiples de probiotiques en chirurgie et réanimation

C'est principalement la composition Synbiotic 2000 Standard® ou Forte® qui a été étudiée.

##### 14.1. Chirurgie abdominale

Lors d'une étude randomisée contrôlée, 45 patients devant bénéficier d'une chirurgie majeure carcinologique abdominale ont été répartis en trois groupes :

- nutrition entérale + Synbiotic 2000® (NES) ;
- nutrition entérale + mêmes fibres dans la même quantité (20 g) que dans le Synbiotic 2000® (NEF) ;
- nutrition parentérale exclusive (NP).

Ce traitement a été administré pendant deux jours préopératoires et sept jours postopératoires. L'incidence des infections bactériennes postopératoires était de 47 % dans le groupe NP, 20 % dans le groupe NEF et 6,7 % dans le groupe NES ( $p < 0,05$ ) (données personnelles non publiées). Trente-quatre pathogènes ont été cultivés dans le groupe NES en comparaison avec 54 dans le groupe NEF. On notait des améliorations significatives au niveau de la transthyréline (NES, NEF), de la protéine C-réactive (NES, NEF), du cholestérol (NES, NEF), des leucocytes (NES), de l'endotoxine sérique (NES, NEF) et des IgA sériques (NES). Dans une autre étude prospective randomisée en double insu, 80 patients devant bénéficier d'une duodéno pancréatectomie avec conservation pylorique ont reçu, soit Synbiotic 2000® (2 × 40 milliards LAB), soit des fibres seules deux fois par jour entre j-1 et j+7 postopératoires [26]. Une différence significative ( $p = 0,005$ ) dans la fréquence des infections a été observée, puisque seuls cinq sur 40 patients (12,5 %) dans le groupe Synbiotic 2000® ont été infectés (quatre infections du site opératoire et une infection urinaire), contre 16 sur 40 (40 %) dans le groupe fibres (six infections du site opératoire, cinq péritonites, quatre infections pulmonaires, deux sepsis, une infection urinaire, une angiocholite et un empyème). Les microorganismes isolés dans le groupe synbiotique étaient *Klebsiella pneumoniae* (deux patients), *Enterobacter cloacae* (deux patients), *Proteus mirabilis* (un patient) et *Enterococcus faecalis/faecium* (un patient). Dans le groupe fibres, les pathogènes comprenaient *Enterobacter cloacae* (huit patients), *Enterococcus faecalis/faecium* (sept patients), *Escherichia coli* (sept patients), *Klebsiella pneumoniae* (deux patients), *Staphylococcus aureus* (deux patients) et *Proteus mirabilis* (un patient). Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes en termes de durée d'antibiothérapie : Synbiotic 2000® : deux plus ou moins cinq jours, fibres seules : dix ± 14 jours. Une autre étude a évalué, chez 54 patients devant être opérés d'un cholangiocarcinome ou d'un cancer de la vésicule biliaire atteignant le hile par hépatectomie, un synbiotique associant *Bifidobacterium breve* Yakult, *Lactobacillus casei* Shirota et des galactooligosaccharides contre placebo [27]. Le traitement a été administré de manière concomitante à une nutrition entérale par jéjunostomie de j+1 à j+14 postopératoires. L'incidence des

complications infectieuses était de 19 % (quatre sur 21) dans le groupe sous synbiotique et de 52 % (12 sur 23) chez les témoins ( $p < 0,05$ ). La mortalité était nulle dans les deux groupes.

##### 14.2. Pancréatite aiguë

Soixante-deux patients avec une pancréatite aiguë sévère (score Apache II : Synbiotic 2000® 11,7 ± 1,9 ; fibres : 10,4 ± 1,5) ont reçu, soit deux sachets par jour de Synbiotic 2000® (80 milliards de LAB et 20 g de fibres) ou la même quantité des mêmes fibres seules (20 g) pendant les 14 premiers jours de leur hospitalisation, en plus d'une nutrition entérale par sonde naso-jéjunale [28]. Neuf sur 33 patients (27 %) dans le groupe Synbiotic 2000® et 15 sur 29 patients (52 %) dans le groupe fibres ont développé une infection. De manière concordante, huit sur 33 (24 %) dans le groupe Synbiotic 2000® et 14 sur 29 (48 %) dans le groupe fibres ont développé un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) ou un SDMV ou les deux ( $p < 0,005$ ). Sept bactéries pathogènes ont été isolées dans le groupe traité par synbiotiques contre 17 dans le groupe fibres.

##### 14.3. Hépatopathie chronique et greffe hépatique

Cinquante-huit patients cirrhotiques avec encéphalopathie débutante ont été randomisés en trois groupes : le groupe 1 (20 patients) a reçu Synbiotic 2000® (40 milliards de LAB), le groupe 2 (20 patients) la même quantité des mêmes fibres seules et le groupe 3 (15 patients) un placebo (fibres non fermentescibles : cellulose cristalline) [29]. Une augmentation significative du nombre de LAB dans le microbiote était observée après un mois de supplémentation dans le groupe 1, pas dans les deux autres. Le pH intestinal était réduit dans les deux premiers groupes. Une réduction significative des concentrations fécales d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. et *Fusobacterium* spp., mais pas *Pseudomonas* ni *Enterococcus*, et une réduction significative de l'ammoniémie, l'endotoxémie, les ALAT et la bilirubinémie (niveau initial : 252 ± 182) étaient observés dans le groupe Synbiotic 2000® (84 ± 65 ;  $p < 0,01$ ) et dans le groupe fibres (110 ± 86 ;  $p < 0,05$ ), mais pas dans le groupe placebo. L'amélioration des paramètres biologiques hépatiques s'accompagnait d'une amélioration significative des tests psychométriques et du stade de l'encéphalopathie. Dans une étude suivante, 30 patients cirrhotiques ont été randomisés pour recevoir, soit Synbiotic 2000®, soit un placebo (cellulose cristalline) pendant sept jours [30]. Le nombre de colonies fécales de *Lactobacillus*, le score de Child-Pugh, le taux de rétention plasmatique du vert d'indocyanine, les concentrations sanguines des ARNm de TNF- $\alpha$  et IL-6, les concentrations sériques de TNF- $\alpha$ , des récepteurs solubles du TNF- $\alpha$  (sTNFRI, sTNFRII), de l'IL-6 et les concentrations plasmatiques d'endotoxine ont été mesurés avant et après traitement. Le groupe traité par synbiotique présentait une augmentation des concentrations fécales de lactobacilles et une amélioration de la clairance hépatique du vert d'indocyanine et du score de Child-Pugh. Aucune valeur n'était modifiée dans le groupe placebo. On observait une

Tableau 2  
Synbiotic 2000<sup>®</sup> et greffe de foie [31].

Bactéries isolées	Synbiotique	Fibres seules
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	11
<i>Escherichia coli</i>	0	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1
Nombre de patients	1 (3%)	18 (48%)

augmentation significative des concentrations sanguines des ARNm du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 ainsi que des concentrations sériques de sTNFRI et sTNFRII dans le groupe Synbiotic 2000<sup>®</sup>. Il existait une corrélation significative entre les concentrations sériques de TNF- $\alpha$  et IL-6, avant et après traitement. L'amélioration sous synbiotique de la clairance hépatique du vert d'indocyanine était corrélée aux variations de l'IL-6, tant au niveau de la protéine que du message, et non liée aux variations de l'endotoxémie. Un traitement synbiotique à court terme pourrait donc moduler le microbiote et améliorer la fonction hépatique chez le cirrhotique. Ces résultats permettent d'espérer la réduction des épisodes septiques et l'amélioration de la fonction hépatique chez des patients sur liste d'attente pour greffe.

Soixante-six patients ont été randomisés pour recevoir, de j-1 à j+14 après greffe de foie orthotopique, soit Synbiotic 2000<sup>®</sup>, soit la même quantité des mêmes fibres seules. Pendant le premier mois postopératoire, seul un patient dans le groupe Synbiotic 2000<sup>®</sup> (3%) a présenté des signes d'infection (infection urinaire) contre 17 sur 33 (51%) dans le groupe fibres [31]. Un seul pathogène (*Enterococcus faecalis*) a été isolé dans le groupe traité par synbiotique contre 19 dans le groupe recevant les fibres (Tableau 2). La durée d'antibiothérapie a été de  $0,1 \pm 0,1$  jours dans le groupe sous synbiotique contre  $3,8 \pm 0,9$  jours dans le groupe sous fibres.

#### 14.4. Population générale de réanimation

Quatre études randomisées contrôlées ont été réalisées dans des populations générales de réanimation. Synbiotic 2000<sup>®</sup> a été administré à 162 patients et la même dose des mêmes fibres à 168 patients [32]. Aucune différence n'a été observée en termes de mortalité ou de SDM. Dans une autre étude, Synbiotic 2000 Forte<sup>®</sup> a été administré à 130 patients pendant leur séjour en réanimation, 129 patients recevant un placebo cellulosique [33]. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence, que cela soit en termes de pneumopathies sous respirateur (9 et 13% respectivement;  $p=0,31$ ) ou de mortalité hospitalière (27 et 33% respectivement;  $p=0,32$ ). Une autre étude randomisée contrôlée de 90 patients de réanimation a étudié un synbiotique, Trevis<sup>®</sup> (*Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* avec un fructooligosaccharide) contre placebo pendant dix jours [34]. Après une semaine, les patients du groupe synbiotique présentaient moins de bactéries potentiellement pathogènes iso-

lées dans l'aspiration gastrique que ceux du groupe témoin (43% contre 75%;  $p<0,05$ ). Il n'existait pas de différence en termes de perméabilité intestinale, complications septiques et mortalité. Une méta-analyse arrêtée à janvier 2006 n'a pas permis de conclure à un intérêt des pré-, pro- et synbiotiques en réanimation [35]. Il s'agit toutefois de la juxtaposition de pathologies différentes et surtout de souches différentes. Une étude plus récente chez 28 patients de réanimation a évalué (contre placebo et contre les mêmes souches inactivées par ultrasons) un mélange probiotiques associant quatre souches de *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* sub. sp. *Bulgaricus*), trois souches de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium infantis*) et *Streptococcus salivarius* sub. sp. *Thermophilus* [36]. Si on observait un effet des probiotiques vivants sur l'immunité par une augmentation des IgG et IgA sériques, les scores MODS n'ont pas différé entre les trois groupes. Une nouvelle méta-analyse, prenant entre autres en compte l'étude négative dans la pancréatite aiguë, conclut toutefois à un effet globalement positif sur la prévention des complications infectieuses [37] (Fig. 1).

#### 14.5. Polytraumatisme

Deux études ont été conduites chez des patients polytraumatisés, avec Synbiotic 2000<sup>®</sup> et Synbiotic 2000 Forte<sup>®</sup> respectivement. La première a comparé, chez des patients recevant une nutrition entérale en site gastrique :

- l'ajout de Synbiotic 2000<sup>®</sup> (40 milliards de LAB par jour) avec
- l'ajout d'une fibre soluble ;
- une formule semi-élémentaire ;
- une supplémentation en glutamine [38].

Le traitement par Synbiotic 2000<sup>®</sup> a permis une réduction significative du nombre d'infections thoraciques (quatre sur 26 patients, 15%), en comparaison avec la formule semi-élémentaire (11 sur 26 patients, 42%;  $p<0,04$ ), la formule enrichie en glutamine (11 sur 32 patients, 34%;  $p<0,03$ ) et celle enrichie en gomme guar (12 sur 29 patients, 41%;  $p<0,002$ ). Le nombre total d'infections était plus bas dans le groupe Synbiotic 2000<sup>®</sup>, avec cinq sur 26 patients (19%) contre 17 sur 29 patients sous fibres (59%), 13 sur 26 patients (50%) sous formule semi-élémentaire et 16 sur 32 patients (50%) sous glutamine. Cinquante-quatre pathogènes ont été isolés dans le groupe traité par synbiotiques contre 103 dans le groupe recevant la formule enrichie en gomme guar. Dans une autre étude, 65 patients ont été randomisés pour recevoir pendant 15 jours, soit une dose quotidienne de Synbiotic 2000 Forte<sup>®</sup> (400 milliards de LAB + 10 g de fibres), soit un placebo (maltodextrine) [39]. On observait une réduction significative de la mortalité (cinq sur 35 contre neuf sur 30;  $p<0,02$ ), des sepsis sévères (six sur 35 contre 13 sur 30;  $p<0,02$ ), des infections thoraciques (19 sur 35 contre 24 sur 30;  $p<0,03$ ), des infections de voie veineuse centrale (13 sur 32 contre 20 sur 30;  $p<0,02$ ) et des jours sous



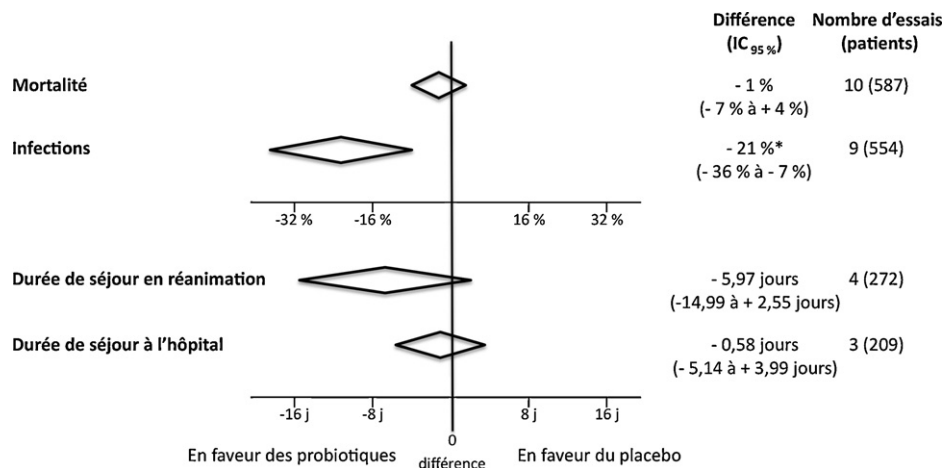


Fig. 1. Effets des probiotiques et synbiotiques chez des malades sévèrement agressés ;  $p < 0,05$  [37].

respirateur (en moyenne 15 jours contre 26 jours). Un total de 54 pathogènes était isolé dans le groupe traité par synbiotiques contre 103 dans le groupe placebo.

#### 14.6. Syndrome de réponse inflammatoire systémique et syndrome de défaillance multiviscérale

Dans une étude récente, 55 patients avec un SIRS et des valeurs de protéine C-réactive supérieures à 100 mg/L ont été étudiés [40]. Vingt-neuf ont reçu un synbiotique associant *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* et des galactooligosaccharides. Vingt patients ont constitué le groupe témoin. L'incidence des complications infectieuses était plus basse dans le groupe sous synbiotique en comparaison au groupe témoin : entérite (7 % contre 46 %), pneumopathie (20 % contre 52 %) et bactériémie (10 % contre 33 %). Pour autant, le nombre de pathogènes isolés, parmi lesquels *Staphylococcus*, *Pseudomonas* et *Candida*, ne différait pas entre les deux groupes. La mortalité due à un SDMV était de 11 % dans le groupe sous synbiotique et de 29 % dans le groupe témoin, sans que cette différence atteigne la significativité statistique.

#### 15. Un traitement qui doit être précoce

La réponse inflammatoire est immédiate ; toutes les tentatives pour la contrôler doivent l'être aussi. Ces dernières années, il a été montré que la nutrition entérale postopératoire précoce était faisable, sûre et prévenait l'augmentation de la perméabilité intestinale. Elle contribue aussi à une balance azotée positive, réduit l'incidence des complications septiques et de l'iléus et accélère le retour à la normale de la fonction pulmonaire, de la composition corporelle et des performances physiques [41]. Retarder la nutrition entérale de plus de 24 heures résulte, en comparaison à la nutrition entérale immédiate, en une augmentation significative de la perméabilité intestinale et de la prévalence du SDMV [42]. L'apport oral/entéral de nutriments la nuit précédant l'intervention et juste après l'intervention semble stimuler le système immunitaire et augmenter la résistance aux complications.

#### 16. Conclusion et perspectives

Il est clair que la capacité de probiotiques et synbiotiques à moduler la réaction de phase aiguë et réduire l'hyperinflammation, particulièrement bien démontrée chez l'animal, constitue leur effet le plus spécifique et significatif chez l'agressé. Une condition cruciale de leur efficacité et de leur succès est un début précoce du traitement, avant une chirurgie élective et dans les premières heures pour les autres. Certains patients comme ceux présentant une pancréatite aiguë arrivent tard à l'hôpital, ce qui réduit souvent l'efficacité des traitements immunomodulateurs et modificateurs du microbiote. La plupart des patients de réanimation à un moment donné a déjà passé la première phase inflammatoire et se trouve en phase d'immunoparésie profonde. Si l'on s'intéresse à une population générale de réanimation, bien que des études soient actuellement en cours, on ne s'attend pas à des résultats majeurs de l'utilisation systématique des probiotiques et synbiotiques, alors que ces résultats majeurs existent pour des situations précises.

L'immunotoxicologie et l'immunopharmacologie sont balbutiantes. Il y a beaucoup d'arguments pour affirmer que les médicaments que nous utilisons largement en réanimation ont des effets importants et mal connus sur le système immunitaire et par là même la sensibilité à l'inflammation et à l'infection [43,44]. Il est urgent d'étudier et de documenter ces effets. C'est un grand dilemme aujourd'hui de donner aux patients les plus demandeurs la nutrition la plus incomplète. Il y a un besoin urgent de nouveaux mélanges de nutrition entérale ; celles disponibles sont souvent adaptées à partir des mélanges de nutrition parentérale et ont pour seul objectif de fournir des calories et de tenter d'obtenir la balance azotée la moins négative possible. De nouveaux mélanges devront avoir pour objectif de restaurer l'homéostasie inflammatoire et immunitaire. La nutriginomique fournit des outils pour identifier les effets de divers composants alimentaires sur différents gènes, en particulier ceux impliqués dans les l'inflammation et l'immunité. D'ores et déjà, on pourrait éviter les mélanges riches en acides gras saturés, acides gras trans, produits avancés de la glycation, hormones, fructose...

Surtout, la composition précise de chaque mélange doit être connue.

Le malade de réanimation ne se contente pas de pulluler dans son tractus digestif, mais il a aussi perdu toutes ses LAB bénéfiques [45], ce qui est un motif valable pour restaurer cette flore. Des données solides permettent de recommander l'apport de certains synbiotiques en cas de pancréatite aiguë et polytraumatisme, mais également en cas de traitement médical ou chirurgical invasifs. Les patients qui ne tolèrent pas la nutrition entérale pourront recevoir les probiotiques et synbiotiques en lavements ou, dans le futur, par voie sous-cutanée (vaccination). Ce traitement devrait être débuté dès la première minute de l'arrivée aux urgences.

### Conflit d'intérêt

Stig Bengmark : inventeur de Synbiotic 2000<sup>®</sup>, consultant pour « Medipharm AB ».

Stéphane M. Schneider : essai clinique : en qualité de co-investigateur pour « Biocodex », conférence : invitation en qualité d'intervenant par « Biocodex ».

### Références

- [1] World Health Organization. World Health Organization process for a global strategy on diet, physical activity, and health. Geneva: World Health Organization; 2002. 5 p.
- [2] Roszkowski K, Ko HL, Beuth J, Ohshima Y, Roszkowski W, Jeljaszewicz J, et al. Intestinal microflora of BALB/c-mice and function of local immune cells. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A] 1988;270:270–9.
- [3] Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. Trends Microbiol 2004;12:14–20.
- [4] Groves AC, Griffiths J, Leung F, Meek RN. Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. Ann Surg 1973;178:102–7.
- [5] Kinney KS, Austin CE, Morton DS, Sonnenfeld G. Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria – mechanistic studies. Life Sci 2000;67:3075–85.
- [6] Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. Crit Care Med 2003;31:598–607.
- [7] Ravasco P, Camilo ME. The impact of fluid therapy on nutrient delivery: a prospective evaluation of practice in respiratory intensive care. Clin Nutr 2003;22:87–92.
- [8] Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. Crit Care Med 1999;27:733–40.
- [9] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislav Lek Listy 2001;102:5–14.
- [10] Wilson MR, Choudhury S, Takata M. Pulmonary inflammation induced by high-stretch ventilation is mediated by tumor necrosis factor signaling in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;288:L599–607.
- [11] Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 1999;88:1011–6.
- [12] Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. Crit Care Med 2004;32:1460–9.
- [13] Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hébuterne X, Moysé D, Hinojosa GC, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. World J Gastroenterol 2005;11:6165–9.
- [14] Tok D, Ilkgul O, Bengmark S, Aydede H, Erhan Y, Taneli F, et al. Pre-treatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced acute lung injury in rats. J Trauma 2007;62:880–5.
- [15] Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y, Surucoglu S, Gazi H, Vatanserver S, et al. Subcutaneous administration of live lactobacillus prevents sepsis-induced lung organ failure in rats. Br J Int Care 2005;15:52–7.
- [16] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;371:651–9.
- [17] Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients – what a mess! Am J Clin Nutr 1992;55:753–9.
- [18] Schneider SM, Le Gall P, Girard-Pipau F, Piche T, Pompei A, Nano JL, et al. Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. Eur J Nutr 2000;39:248–55.
- [19] Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moysé D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Intensive Care Med 1997;23:517–23.
- [20] Schlotterer M, Bernasconi P, Lebreton F, Wassermann D. Intérêt de *Saccharomyces boulardii* dans la tolérance digestive de la nutrition entérale à débit continu chez le brûlé. Nutr Clin Metabol 1987;1:31–4.
- [21] Tempé JD, Steidel AL, Bléhaut H, Hasselmann M, Lutun P, Maurier F. Prévention par *Saccharomyces boulardii* des diarrhées de l'alimentation entérale à débit continu. Sem Hop Paris 1983;59:1409–12.
- [22] Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002;89:1103–7.
- [23] Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Muller AR, Serke S, Bengmark S, et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. Nutrition 2002;18:609–15.
- [24] Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002;74:123–7.
- [25] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nussler NC, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. Ann Surg 2007;246:36–41.
- [26] Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, Komatsu S, Mayumi T, Takagi K, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. Langenbecks Arch Surg 2005;390:104–13.
- [27] Olah A, Belagyi T, Poto L, Romics Jr L, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. Hepatogastroenterology 2007;54:590–4.
- [28] Liu Q, Duan ZP, Ha DK, 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.
- [29] Riordan SM, Skinner NA, McIver CJ, Liu Q, Bengmark S, Bihari D, et al. Synbiotic-associated improvement in liver function in cirrhotic patients: Relation to changes in circulating cytokine messenger RNA and protein levels. Microb Ecol Health Dis 2007;19:7–16.
- [30] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. Am J Transplant 2005;5:125–30.
- [31] Gomersall CD, Joynt GM, Tan P, Leung PC, Bengmark S. Does routine administration of probiotics improve outcome of critically ill patients? Proceedings Australian and New Zealand College of Anaesthetists Annual Scientific Meeting, South Australia, 2006 [abstract].
- [32] Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, et al. 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 2009;35:854–61.

- [34] Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. 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* 2004;23:467–75.
- [35] Watkinson PJ, Barber VS, Dark P, Young JD. The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: systematic review. *Clin Nutr* 2007;26:182–92.
- [36] Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:816–23.
- [37] Koretz RL. Probiotics, critical illness, and methodologic bias. *Nutr Clin Pract* 2009;24:45–9.
- [38] Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:119–26.
- [39] Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000 Forte®) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848–55.
- [40] Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, et al. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009;54:1071–8.
- [41] Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–44.
- [42] Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157–61.
- [43] Descotes J. Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. *Drug Saf* 2005;28:127–36.
- [44] Hadden JW. Immunopharmacology immunotoxicology. *Adv Exp Med Biol* 1991;288:1–11.
- [45] Knight DJW, Ala'Aldeen D, Bengmark S, Girling KJ. The effect of synbiotics on gastrointestinal flora in the critically ill. *Br J Anaesth* 2004;92:307P–8P.