

Nutrition et maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin: quoi de neuf?

Ph.
R.

JIAN,

MARTEAU,
(Paris)

Tirés à part : Philippe Marteau – Service d’Hépatogastroentérologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.

Cette mise au point a pour but de résumer les faits établis et les pistes actuelles de recherche des traitements nutritionnels des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l’intestin (MICI), qu’il s’agisse de l’alimentation usuelle ou de nutrition artificielle entérale (NE).

Faits établis

Alimentation usuelle et régimes

PENDANT LES POUSSÉES DE MICI

Il est d’usage de prescrire un régime sans résidus et sans lait au cours des poussées de MICI afin de réduire la diarrhée [1]. Le niveau de preuve étayant cette attitude est bas mais consensuel (cf. Recommandations de Pratique Clinique de prise en charge de la maladie de Crohn, en cours 2003). Ce régime comporte la suppression des aliments riches en fibres, des légumes, des fruits et du lait. Son intérêt n’a été démontré que chez des sujets atteints de colite étendue avec diarrhée mais pas chez des sujets atteints de colite uniquement distale [2]. Sauf intolérance caractérisée, il est usuel de conseiller un apport normal en produits laitiers à l’exclusion du seul lait (dont le lactose est le moins bien absorbé de tous les produits laitiers) afin de favoriser la consommation de calcium.

LORS DES PHASES DE REMISSION

Les végétaux contenant des fibres longues (poireaux,...) et/ou dures doivent être évités chez les malades atteints de sténoses symptomatiques. Les régimes pauvres en fibres, ou inversement riches en fibres et pauvres en saccharose, n’ont pas d’effet préventif sur les rechutes [1]. Cependant, une étude récente contrôlée non randomisée a rapporté qu’une supplémentation orale apportant de 35 à 50% des apports caloriques journaliers sous forme d’une solution élémentaire réduisait le nombre des rechutes de maladie de Crohn (MC) à un an (52% vs 78%) [3]. Ce résultat original doit être confirmé.

Nutrition artificielle entérale

L’alimentation artificielle n’a pas de place dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) s’il n’existe pas de dénutrition à l’exception du traitement des colites graves selon la méthode de Truelove [4]. Dans cette dernière indication, une attention particulière doit être portée pour corriger ou prévenir l’apparition d’une éventuelle hypomagnésémie car cette dernière augmente le risque de convulsions liées à la ciclosporine (à laquelle on a souvent recours dans un deuxième temps en l’absence de réponse thérapeutique rapide).

Une alimentation artificielle peut être rendue nécessaire pour corriger une dénutrition notamment au cours de la MC. Un certain effet thérapeutique de la nutrition artificielle dans les poussées de MC a été démontré dans les années 1970 et ces études ont fait l’objet de plusieurs méta-analyses [5]. Les principaux résultats obtenus sont résumés sur le tableau I.

Au vu de ces éléments, la nutrition était proposée essentiellement chez les enfants (pour en améliorer la croissance) et aux malades corticorésistants. L’apparition du Remicade[®], a fait régresser les indications de la nutrition car le rapport tolérance/efficacité est en général jugé favorable au Remicade[®]. Ceci s’applique aussi à la prise en charge des malades atteints de fistules. Les indications de la nutrition artificielle en 2003 chez l’adulte sont donc outre la dénutrition, les échecs ou contre-indications des traitements médicamenteux corticoïdes et immunomodulateurs, incluant le Remicade[®].

II. Pistes de recherche

Plusieurs hypothèses ont été testées ces 15 dernières années afin d’améliorer l’efficacité de traitements nutritionnels des MICI, essentiellement de la MC. La plupart était basée sur un rationnel de pharmaco-nutrition. Nous résumons les résultats obtenus avec des acides gras, des acides gras à courte chaîne, de la glutamine, des produits riches en TGFβ2 et des probiotiques.

Acides gras

Les acides gras de la série oméga-3 (l'acide eicosapentaénoïque – EPA – et docosahéxaénoïque – DHA –) ont des propriétés hypolipémiantes et inhibent la formation de médiateurs de l'inflammation, tout particulièrement les prostaglandines en remplaçant partiellement le substrat de leur synthèse dans les membranes (l'acide arachidonique). EPA et DHA sont présents dans des huiles de poissons. Plusieurs essais randomisés ont testé l'efficacité d'une supplémentation en ces deux acides gras au cours de la MC et de la RCH. Un essai thérapeutique a suscité de l'espoir en 1996 [6] puisque la rechute de la MC était significativement très diminuée par l'ingestion d'un produit contenant de l'EPA et du DHA (28% de récurrences à un an vs 69%), cependant ce produit n'est pas disponible (sa fabrication a été arrêtée) et aucune étude n'est venue confirmer ce travail. Au contraire, plusieurs travaux n'ont observé aucun effet d'autres produits apportant des acides gras oméga-3 à des patients atteints de MC ou de RCH [7].

Plusieurs travaux ont récemment suggéré que la composition en acides gras de produits de NE puisse influencer leur efficacité au cours de la MC. Gassull *et al.* ont comparé l'efficacité de deux NE (comparées en double aveugle) et de la corticothérapie chez des patients atteints de MC active [8]. L'une des 2 NE contenait 79% d'oléate et peu de linoléate (6,5%) alors que l'autre était riche en linoléate (45%) et assez pauvre en oléate (28%). Les différences portaient donc sur la proportion d'acides gras oméga-6 mono et polyinsaturés et l'hypothèse était que les polyinsaturés puissent être moins efficaces car source potentielle de synthèse d'eicosanoïdes. En fait, c'est l'inverse qui a été observé puisque dans le groupe recevant la NE riche en oléate, une rémission a été obtenue dans 20% des cas alors que 59% de sujets recevant l'autre nutrition atteignaient une rémission. Les méta-analyses comparant l'efficacité de diverses NE au cours de la MC avaient suggéré que la composition en triglycérides à chaîne longue (TCL) soit un facteur significatif. Leiper *et al.* [9] ont comparé l'efficacité de deux solutions de NE apportant respectivement 5% ou 30% de l'énergie totale sous la forme de TCL chez 54 malades atteints de MC active. Aucune différence d'efficacité n'a été observée (rémission 26% vs 33%).

Acides gras à courte chaîne

Le butyrate est un acide gras à courte chaîne (AGCC) qui constitue la principale source énergétique du colonocyte. Il exerce de nombreux effets physiologiques sur l'immunité locale, le débit sanguin muqueux, la motricité, la sécrétion de mucus, la différenciation et la prolifération cellulaire colique. Certains travaux ont suggéré une diminution du butyrate dans la lumière colique au cours de MICI ou une diminution de sa capacité d'oxydation au cours de la RCH. Des tentatives ont donc été faites de traiter des sujets atteints de MICI (RCH) par butyrate (seul ou en association aux autres AGCC). Le butyrate étant rapidement absorbé par l'intestin, ce principe actif a été administré par voie rectale; cependant, des travaux étaient menés en parallèle pour développer des moyens pour apporter ce principe actif dans le colon par voie orale (soit par des systèmes galéniques soit par l'apport oral de substrats alimentaires butyrogènes). Quoiqu'il en soit, après un espoir issu de premiers essais thérapeutiques ouverts, 4 essais randomisés n'ont pas confirmé l'intérêt thérapeutique du butyrate au cours de la RCH [10]. Une recherche se poursuit néanmoins y compris au cours de la MC.

Glutamine

La glutamine est un substrat de choix pour l'entérocyte et des travaux chez l'animal avaient suggéré que des nutriments entéraux enrichies en glutamine puissent améliorer des situations de MICI expérimentales. Cependant, une étude randomisée contrôlée menée chez 18 enfants atteints de MC en poussée n'a montré aucun bénéfice à une nutrition entérale enrichie en glutamine (42%) vs une nutrition pauvre en glutamine (4%). En effet, l'obtention d'une rémission n'était pas meilleure (44,4% contre 55,5% dans le groupe contrôle – NS –) et l'amélioration de l'indice d'activité de la MC était même significativement moins bonne que dans le groupe contrôle [11].

Produit riche en TGFβ2

Le TGFβ2 est une cytokine présente naturellement dans le lait et qui exerce des propriétés anti-inflammatoires, immunorégulatrices et de régulation de croissance cellulaire et de cicatrisation. Une solution de NE destinée aux sujets atteints de MC a été développée contenant des quantités jugées significatives de TGFβ2. Un essai clinique ouvert a testé ce produit chez 29 enfants âgés de 8 à 17 ans et porteurs de MC active [12]. Le produit a été bien toléré, bien accepté par eux chez 28 des 29 enfants et a permis d'obtenir une rémission chez 79% des enfants à 8 semaines. Une diminution des critères biologiques usuels d'inflammation, de la sévérité des lésions endoscopiques et de l'ARNm de l'interferon-γ sur les biopsies iléales étaient aussi observées.

Probiotiques et prébiotiques

Le rôle délétère de certains micro-organismes de la flore intestinale est démontré sur des modèles de colite expérimentale chez l'animal et fortement suspecté au cours des MICI chez l'homme, tout particulièrement la MC et les pochites. Les probiotiques et les prébiotiques sont des moyens écologiques, non antibiotiques, d'influencer l'écosystème intestinal. Les probiotiques sont (par définition) des micro-organismes non pathogènes qui, ingérés vivants sous la forme de médicaments ou de produits alimentaires, exercent une influence positive sur la santé ou la physiologie de l'hôte [13]. Certains de leurs effets peuvent être dus à une modulation de l'écosystème intestinal mais d'autres sont directs (par des enzymes qu'ils contiennent ou des produits de sécrétion) ou indirects par leur influence sur le système immunitaire [13]. Les prébiotiques sont définis comme des ingrédients alimentaires non digestibles (le plus souvent des oligosaccharides), qui stimulent de manière sélective la multiplication ou l'activité d'un seul ou d'un groupe limité de groupes bactériens au niveau du côlon, susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte [14]. Des travaux expérimentaux ont montré que des probiotiques ou des prébiotiques pouvaient aider à prévenir ou améliorer des colites expérimentales chez l'animal [15]. Aussi, des études cliniques ont-elles été entreprises.

Aucun essai thérapeutique n'a, à notre connaissance, été publié utilisant un prébiotique au cours des MICI chez l'homme. Quatre produits probiotiques ont fait l'objet d'essais randomisés contrôlés dans les MICI publiés in extenso. Ils ont été testés sous la forme de médicaments mais certains d'entre eux, notamment bactéries lactiques et bifidobactéries, pourraient être inclus dans des aliments fonctionnels. Les résultats des études randomisées double aveugle sont résumés sur le tableau II.

ESCHERICHIA COLI SOUCHE NISSLE 1917

Ce probiotique est un *Escherichia coli* de sérotype O6, K5, H1, non pathogène commercialisé en Allemagne sous la forme de capsules entéro-protégées à libération iléale. Malchow a rapporté en 1997 un essai randomisé contrôlé comparant cette souche au placebo chez 28 malades atteints de MC colique [16]. La tolérance du probiotique était excellente, et à un an 70% des malades du groupe placebo ont rechuté contre seulement 30% dans le groupe probiotique (différence significative). Cet essai suggère donc l'efficacité de la souche dans cette indication mais on doit souligner que seuls 20 sujets étaient analysés en intention de traiter après l'arrêt de la prednisolone. Trois études en double aveugle ont comparé l'efficacité de la même souche à celle de la mésalazine dans la prévention de la rechute de la RCH [17–19]. Kruis et al., ont traité 120 malades pendant 12 semaines, soit par mésalazine, soit par le probiotique [17]. A 12 semaines, ils ont observé 11,3% de rechute dans le groupe mésalazine contre 16% dans le groupe *Escherichia coli* (différence non significative). Cette étude montrait la tolérance satisfaisante du produit; néanmoins, étant donné la courte durée du suivi, le pourcentage de rechute était faible dans les deux ce qui limite considérablement la puissance statistique du test et donc la capacité de mettre en évidence une différence entre la mésalazine et le probiotique. La deuxième étude réalisée avec la même souche n'est pas critiquable sur ce point. 120 malades ont reçu pendant un an soit de la mésalazine, 1,2 g/j, soit le probiotique [18]. A un an, il a été observé 73% de rechute dans le groupe mésalazine, contre 67% dans le groupe probiotique (différence non significative). Les auteurs concluaient que le probiotique était aussi efficace que la mésalazine, néanmoins les pourcentages de rechute étant très importants dans les deux groupes, et surprenants avec la mésalazine, on pouvait aussi conclure que les deux substances étaient tout aussi inefficaces l'une que l'autre. Une dernière étude a été réalisée chez 222 malades et a permis cette fois de conclure avec la puissance statistique nécessaire à l'équivalence de la mésalazine et du probiotique (36% de rechutes contre 3%); cependant, ce travail n'a pas encore été publié in extenso mais seulement sous la forme d'un résumé en 2001 [19].

PRODUIT VSL#3

Ce probiotique est un mélange contenant 300 milliards de bactéries lyophilisées par gramme; ces bactéries étant 4 souches de lactobacilles: *casei*, *plantarum*, *acidophilus*, *bulgaricus*, 3 souches de bifidobactéries: *longum*, *breve*, *infantis*, et un streptocoque: *salivarius thermophilus*. Le produit est disponible en Italie et aux USA. Gionchetti et al. ont réalisé un essai double aveugle chez 40 malades atteints de pochite récidivante qu'ils ont traités pendant 9 mois après un traitement d'attaque par ciprofloxacine et rifaximine soit par le probiotique, soit par un placebo [20]. Il a été observé 100% de rechute dans le groupe placebo, contre 15% dans le groupe probiotique (différence significative) [20]. Une étude de confirmation utilisant le même produit à la même dose chez 36 malades a permis d'observer des résultats identiques [21]. Partant de cette observation, les auteurs dans une seconde étude ont proposé à 40 malades chez lesquels une anastomose iléo-anale avec réservoir venait d'être réalisée, un traitement prophylactique de 12 mois par placebo ou VSL#3 [22]. Ils ont observé l'apparition d'une pochite aiguë chez 40% des sujets du groupe placebo, contre 10% du groupe probiotique (différence significative). Dans une troisième étude, Campieri et al. [23] ont administré pendant 12 mois, à des malades venant d'être opérés d'une MC (n = 40), un traitement par 4 g de mésalazine par jour ou de la rifaximine pendant les 3 premiers mois puis le probiotique les 9 mois suivants. Au terme de ce suivi, ils ont observé 40% de rechutes dans le groupe mésalazine, contre 20% dans le groupe de combinaison séquentielle de l'antibiotique et du probiotique (différence significative).

SACCHAROMYCES BOULARDII

Cette levure est commercialisée sous forme lyophilisée dans 50 pays au monde, dont la France (Ultralevure, Biocodex). Guslandi et al. ont réalisé une étude de prévention de la rechute de MC par ce probiotique [24]. Trente-deux malades ont été traités pendant 6 mois après une poussée, soit par mésalazine, à la dose de 3 g/j, soit par mésalazine 2 g/j associée à *S. boulardii* 1 g/j. Les auteurs ont observé 6 rechutes sur 16 dans le groupe mésalazine seule, contre 1/16 dans le groupe mésalazine + probiotique (différence significative).

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS SOUCHE GG

Prantera et al. ont testé l'efficacité de *L. rhamnosus* souche GG pour prévenir la rechute postopératoire de MC. Quarante-cinq malades ont été inclus et traités en double aveugle par placebo ou LGG pour un an. A ce terme, il était observé 60% de rechutes dans le groupe probiotiques et 35% dans le groupe placebo. Ceci pourrait suggérer que cette souche dans cette indication puisse avoir des effets délétères; cependant, la différence n'était pas significative [25].

Conclusions

Si l'on excepte le traitement d'une éventuelle dénutrition ou des régimes rendus nécessaires par des sténoses ou des interventions chirurgicales, les faits établis concernant les traitements nutritionnels des sujets atteints de MICI sont peu nombreux. Les indications de la nutrition artificielle en 2003 chez l'adulte sont donc, outre la dénutrition, les échecs ou contre-indications des traitements médicamenteux corticoïdes et immunomodulateurs, incluant le Remicade®. Les pistes de recherche actuelles pour améliorer l'existant portent sur la composition lipidique des solutions, le TGFβ2 et les probiotiques.

REFERENCES

1. LEREBOURS E, GUEDON G, DECHELOTTE P. – Nutrition et pathologie digestive. In: Basdevant A, Laville M, Lerebours E, eds. Traité de nutrition clinique de l'adulte. Flammarion Médecine-Sciences, 2001: 557-66.
2. RAO SSC, READ NW, HOLDSWORTH CD. – Is the diarrhoea in ulcerative colitis related to impaired colonic salvage of carbohydrate? *Gut* 1987; 20: 1090-4.
3. VERMA S, KIRKWOOD B, BROWN S, GIAFFER MH. – Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 769-74.
4. CARBONNEL F, COSNES J. – Thérapeutiques nutritionnelles dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: bilan et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999; 23 (5 Pt 2): B195-9.
5. ZACHOS M, TONDEUR M, GRIFFITHS AM. – Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000542

6. BELLUZZI A, BRIGNOLA C, CAMPIERI M, PERA A, BOSCHI S, MIGLIOLI M. – Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-60
7. BELLUZZI A, BOSCHI S, BRIGNOLA C, MUNARINI A, CARIANI G, MIGLIO F. – Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1 Suppl): 339S-42S.
8. GASSULL MA, FERNANDEZ-BANARES F, CABRE E, PAPO M, GIAFFER MH, SANCHEZ-LOMBRANA JL, RICHART C, MALCHOW H, GONZALEZ-HUIX F, ESTEVE M. – European Group on Enteral Nutrition in Crohn's Disease. – Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. *Gut* 2002; 51: 164-8.
9. LEIPER K, WOOLNER J, MULLAN MM, PARKER T, VAN DER VLIET M, FEAR S, RHODES JM, HUNTER JO. – A randomised controlled trial of high versus low long chain triglyceride whole protein feed in active Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 790-4.
10. COOK SI, SELLIN JH. – Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 499-507.
11. AKOBENG AK, MILLER V, STANTON J, ELBADRI AM, THOMAS AG. – Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 78-84.
12. FELL JM, PAINTIN M, ARNAUD-BATTANDIER F, BEATTIE RM, HOLLIS A, KITCHING P, DONNET-HUGHES A, MacDONALD TT, WALKER-SMITH JA. – Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-9.
13. MARTEAU PR, VRESE MD, CELLIER CJ, SCHREZENMEIR J. – Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 Part 2): 430S-436S.
14. GIBSON GR. – Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. *Br J Nutr* 1998; 80: S209-12.
15. MARTEAU P, SEKSIK P. – Probiotiques et maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25 Spec No 2: C94-7.
16. MALCHOW HA. – Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-8.
17. KRUIS W, SCHÜTZ E, FRIC P, FIXA B, JUDMAIER G, STOLTE M. – Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-8.
18. REMBACKEN BJ, SNELLING AM, HAWKEY PM, CHALMERS DM, AXON AT. – Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
19. KRUIS W, FRIC P, STOLTE M. – Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1997 and with standard mesalamine. *Gastroenterology* 2001; 120: A139.
20. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, VENTURI A, BRIGIDI P, MATTEUZZI D, BAZZOCCHI G, et al. – Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
21. MIMURA T, RIZZELLO F, SCHREIBER S, TALBOT IC, NICHOLLS R, GIONCHETTI P, CAMPIERI M, KAMM M. – Once daily high dose probiotic therapy maintains remission and improved quality of life in patients with recurrent or refractory pouchitis: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 122: A81.
22. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, VENTURI A, HELWIG U, AMADINI C, LAMMERS KM, et al. – Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 118: G1214.
23. CAMPIERI M, RIZZELLO F, VENTURI A, POGGIOLI G, UGOLINI F, HELWIG U, et al. – Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology* 2000; 118: G4179.
24. GUSLANDI M, MEZZI G, SORGHI M, TESTONI PA. – *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-4.
25. PRANTERA C, SCRIBANO ML, FALASCO G, ANDREOLI A, LUZI C. – Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405-9.

Tableau I

Faits établis concernant la nutrition artificielle au cours des MICI [5]

- La NE est efficace dans 50–70 % des poussées modérées de MC dans un délai de 3 à 6 semaines
- La NE est significativement moins efficace que la corticothérapie
- La NE et la nutrition parentérale ont une efficacité similaire

- Les mélanges nutritifs de NE élémentaire, semi-élémentaires et polymériques ont une efficacité identique (mais les effectifs des études ne permettent pas d'écarter des différences minimales d'efficacité)

Tableau II

résultats des essais contrôlés testant l'efficacité de probiotiques dans diverses situations de mici

Situation	Probiotique	Contrôle	Durée	Rechutes	Rechutes	P		
Référence				probiotique	contrôle			
RCH	E. coli Nissle	5-ASA 1,2 g/j	120	4 mois	16 %	11,3 %	NS	Kruis
1917						1997		
RCH	E. coli Nissle	5-ASA 1,2 g/j	120	12 mois	67 %	73 %	NS	Rembacken
1917					1999			
RCH	E. coli Nissle	5-ASA 1,5 g/j	222	12 mois	36,4 %	33 %	NS (equ)	Kruis
1917						2001 (abstr)		
Pochite	VSL#3	placebo	40	9 mois	15 %	100 %	< 0,05	Gionchetti
réfractaire								2000 (abstr)
Pochite	VSL#3	placebo	36	12 mois	15 %	94 %	< 0,05	Mimura
réfractaire								2002 (abstr)
Prévention	VSL#3	placebo	40	12 mois	10 %	40 %	< 0,05	Gionchetti
de pochite								2000 (abstr)
MC, prévention	VSL#3	5-ASA	28	12 mois	20 %	40 %	< 0,05	Campieri
postopératoire								2000 (abstr)
MC	E. coli Nissle	placebo	28	12 mois	30 %	70 %	< 0,05	Malchow
1917								1995
MC	S. boulardii	5-ASA seul	28	6 mois	6,3 %	37,5 %	< 0,05	Guslandi
+ 5-ASA								2000
MC, prévention	L. rhamnosus	placebo	45	12 mois	60 %	35 %	NS échec	Prantera
postopératoire	GG							2002

RCH : rectocolite hémorragique

MC : maladie de Crohn

5-ASA : acide 5-aminosalicylique