



DOSSIER DE PRESSE

SMEBIOCTA® PROTECT*



**PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE
LIÉE À L'ANTIBIOTHÉRAPIE :**
L'EFFET SYNERGIQUE SUR LE MICROBIOTE
DES DEUX PROBIOTIQUES RECOMMANDÉS
PAR LES SOCIÉTÉS SAVANTES

SMEBIOCTA® PROTECT*



SMEBIOCTA® PROTECT

La combinaison, aux doses efficaces, de deux souches probiotiques synergiques, ***Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus GG***.

Les deux souches recommandées par les sociétés savantes.

Pour aider à préserver la flore intestinale en cas de microbiote agressé.

Stick de poudre prêt à l'emploi.

LE MICROBIOTE ET LES ANTIBIOTIQUES

CE QUE NOUS DIT LA SCIENCE

MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal humain est le terme utilisé pour désigner la flore intestinale, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes contenus dans l'intestin : bactéries, levures, champignons et autres micro-organismes. On estime que le colon abrite 40 trillions de bactéries et que des centaines d'espèces de bactéries composent le microbiote intestinal¹, partagé entre des espèces dominantes, des espèces plus rares et des espèces transitoires circulant le long du tube digestif. Notre flore intestinale est ainsi constituée de 2 kg de micro-organismes². L'ensemble du microbiote représente environ 600.000 gènes abrités dans le système digestif de chaque être humain¹.

Le microbiote peut être considéré comme un organe fonctionnel du corps humain. Il est en étroite interaction, symbiotique, avec l'intestin et joue différents rôles majeurs, assurant des fonctions aussi bien locales que systémiques. Il a ainsi un rôle métabolique, intervenant dans la digestion des aliments et la synthèse de métabolites, un rôle de barrière contre les microbes ou les toxines, un rôle dans le développement du système immunitaire intestinal et un rôle de maintenance du tube digestif.

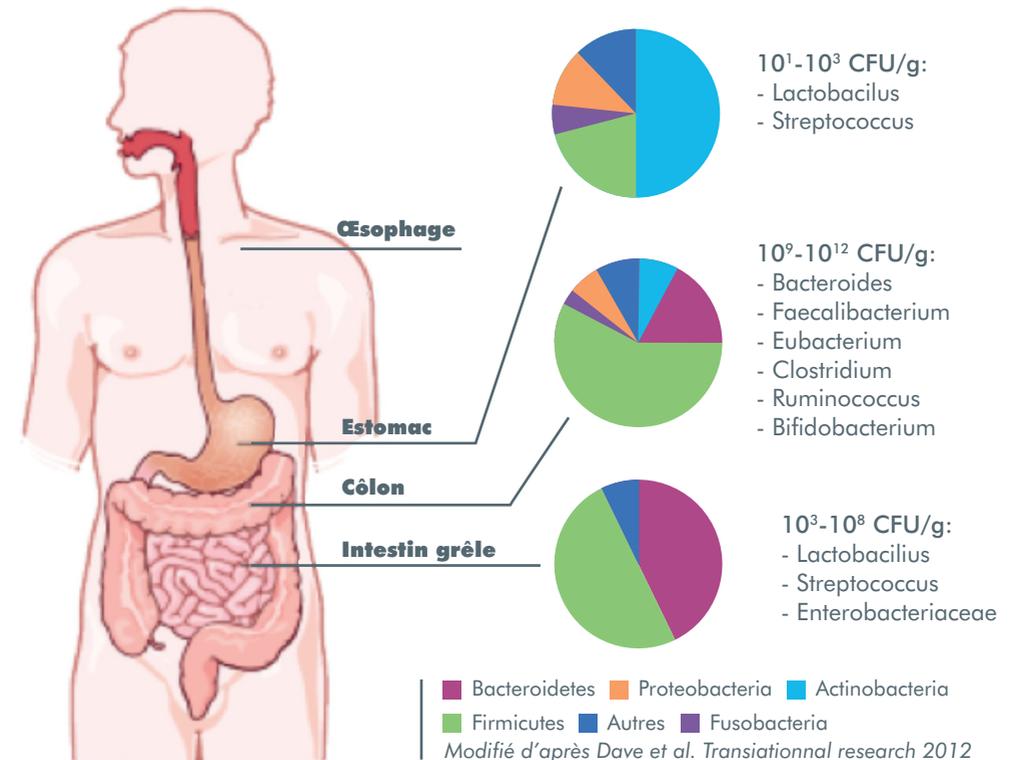
Chez les adultes sains, la composition fécale est stable dans la durée. Deux familles de bactéries prédominent, les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes* et représentent 90% des microbes.

Les autres sont des *Actinobacteria*, des *Pro bacteria*, des *Verrucomicrobia* et des *Fusobacteria*¹. La diversité de la composition de notre microbiote est liée en bonne partie à notre alimentation.

Le microbiote intestinal humain est le terme utilisé pour désigner la flore intestinale, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes contenus dans l'intestin : bactéries, levures, champignons.

40 trillions de bactéries, 600.000 gènes

Le microbiote peut être considéré comme un organe fonctionnel du corps humain.



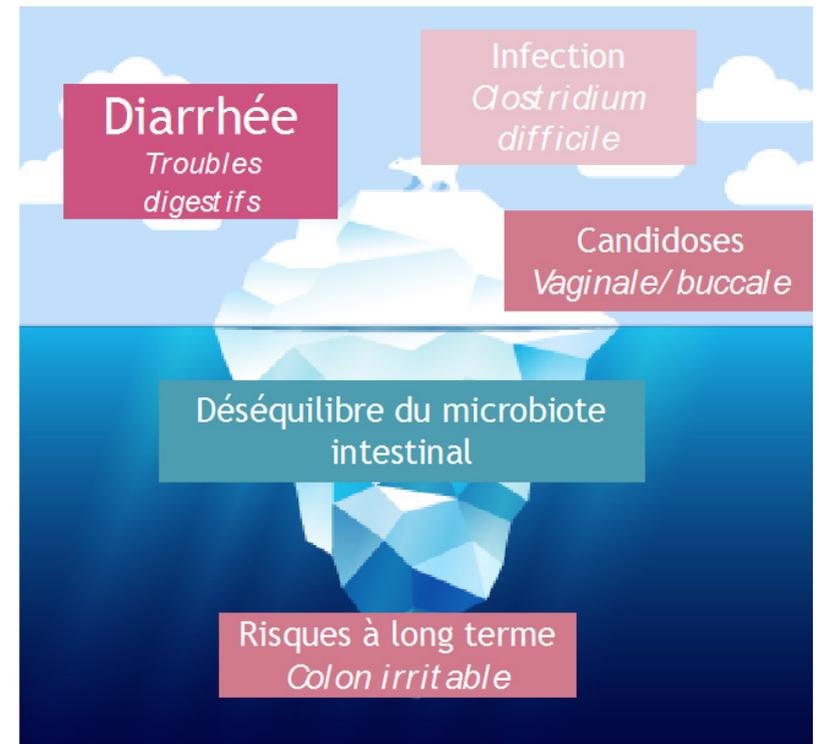
La concentration en micro-organisme augmente entre la bouche et le colon. Les bactéries constituent la grande majorité des micro-organismes du microbiote intestinal.

L'IMPACT DES ANTIBIOTIQUES SUR LE MICROBIOTE

Les antibiotiques, s'ils éradiquent les germes pathogènes responsables de l'infection, peuvent également détruire certaines bactéries bénéfiques du microbiote, et provoquer un déséquilibre plus ou moins important. Ce phénomène, connu sous le terme de **dysbiose**, est à l'origine de la **diarrhée**, notamment via² :

- Une baisse significative de la diversité
- Une activité métabolique perturbée (diminution de la production des acides gras à chaîne courte)
- Une augmentation de la présence de pathobionts, bactéries pathogènes, telles que *Clostridium difficile* ou les candidoses vaginales ou buccales, et à la diarrhée aiguë³. Certaines bactéries peuvent dans ce cas également sécréter des toxines ayant un effet intestinal direct en générant une diarrhée secondaire.

Les conséquences d'un déséquilibre du microbiote intestinal, en dehors des troubles digestifs, peuvent également aboutir à des candidoses, et à des risques sur le long terme de côlon irritable.



La diarrhée associée aux antibiotiques est définie comme une diarrhée survenant chez des patients recevant ou ayant reçu des antibiotiques sans autre cause apparente⁴.

Entre 5 et 40 % des patients recevant des antibiotiques souffrent d'une diarrhée, l'effet gastro-intestinal le plus fréquent lié à la prise d'antibiotiques. La diarrhée associée aux antibiotiques⁴ peut apparaître **quelques heures après la prise d'antibiotiques et jusqu'à deux mois après l'arrêt⁴**. Cette diarrhée est le plus souvent modérée mais peut exceptionnellement être plus sévère, allant jusqu'à une colite pseudomembraneuse fulminante⁵.

Tous les antibiotiques peuvent entraîner une diarrhée, mais certaines classes sont plus susceptibles que d'autres de les déclencher : les aminopénicillines, les céphalosporines et la clindamycine⁴.

LE RÔLE DES PROBIOTIQUES

● QUE SONT LES PROBIOTIQUES ?

Les probiotiques sont définis comme « des micro-organismes vivants qui, quand ils sont administrés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice de santé à l'hôte »⁴. Ce terme « probiotique » doit être réservé à des organismes vivants qui ont été testés dans des essais cliniques contrôlés¹. Il s'agit majoritairement de bactéries ou de levures.

● LE RÔLE DES PROBIOTIQUES DANS LA DIARRHÉE LIÉE AUX ANTIBIOTIQUES

Il est possible de prévenir ou de traiter ces diarrhées en proposant d'associer certains probiotiques adaptés aux antibiotiques.

De nombreuses souches de probiotiques ont été testées, la plupart des espèces étant les *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces*. Il a été démontré dans des méta-analyses que les patients recevant préventivement des probiotiques déclaraient une **diarrhée associée aux antibiotiques dans 8% des cas versus 17% pour les patients ne recevant pas de probiotiques**⁴, une différence statistiquement significative. Des méta-analyses réalisées sur des essais randomisés utilisant *Saccharomyces boulardii* ont montré un effet protecteur de la diarrhée associée aux antibiotiques avec un risque relatif de 0.47 (0.35–0.63, $p < 0.001$)⁵. Les deux souches *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus GG* ont donné des résultats similaires.

Les probiotiques protègent les patients des dysbioses induites par les antibiotiques au travers de différents mécanismes^{6,7}, parmi lesquels leurs activités antipathogènes et antitoxines^{8,9} mais également leur impact sur les mécanismes immunitaires de la muqueuse intestinale, le renforcement de la barrière intestinale, l'amélioration de la tolérance aux antigènes alimentaires, une meilleure digestion, la diminution

de l'inflammation, la régulation du transit intestinal, la capacité à augmenter la production d'acides gras à chaînes courtes ou la réduction du pH intra-luminal du côlon.

● PROBIOTIQUES VERSUS PRÉBIOTIQUES¹

Outre les probiotiques, d'autres substances, les prébiotiques, permettent de préserver ou rétablir l'équilibre du microbiote. Les prébiotiques sont des substances fermentées non digestibles qui entraînent des changements spécifiques dans la composition et/ou dans l'activité du microbiote gastro-intestinal, se traduisant en bénéfices de santé lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante (plus de 4 grammes). Les prébiotiques les plus communs sont l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides et le lactulose. Ils ont pour effets d'augmenter le nombre de Bifidobactéries dans le colon, l'absorption du calcium, le poids fécal, de raccourcir le temps de transit, et probablement de faire baisser les lipides sanguins.

Il existe également des symbiotiques qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques.

CONSÉQUENCES DES ANTIBIOTIQUES : DE QUOI SE PLAIGNENT LES PATIENTS ?

LES PATIENTS S'ADRESSENT SOUVENT DIRECTEMENT À LEUR PHARMACIEN EN CAS DE DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES OU EN PRÉVENTION.



Mme M.

Mme M. est sous antibiothérapie depuis 4 jours.

Une diarrhée assez gênante est survenue depuis 24 heures. Elle ne veut pas arrêter ses antibiotiques mais souhaite soulager ses symptômes intestinaux afin de pouvoir travailler et assurer ses tâches quotidiennes.

Le pharmacien lui propose la prise de lopéramide (une à deux prises par jour) et de diosmectite (trois à six prises par jour) jusqu'à arrêt des diarrhées aiguës.

En complément, il lui propose de prendre un probiotique afin de rétablir l'équilibre de la flore intestinale.



Mr R.

Mr R. a une bronchite surinfectée et son médecin traitant vient de lui prescrire une antibiothérapie.

Il a déjà pris ces antibiotiques précédemment et ils lui avaient occasionné une diarrhée assez sévère.

Il va donc à la pharmacie pour demander si quelque chose peut l'aider.



Mme O.

Mme O. vient d'emmener son fils de 4 ans chez le médecin pour une angine bactérienne. Il lui a prescrit des antibiotiques.

Quand Mme O. se présente à la pharmacie pour acheter les médicaments, la pharmacienne propose à la maman d'ajouter des probiotiques à la prise d'antibiotiques afin d'éviter la survenue d'une diarrhée qui pourrait influencer l'état général de l'enfant, notamment par une déshydratation.

2

LA SYNERGIE DES DEUX SOUCHES PROBIOTIQUES RECOMMANDÉES PAR LES SOCIÉTÉS SAVANTES

LA LEVURE **SACCHAROMYCES BOULARDII** ET LA SOUCHE BACTÉRIENNE **LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG** SONT DEUX SOUCHES PROBIOTIQUES RECOMMANDÉES PAR LES SOCIÉTÉS SAVANTES **WGO**¹ & **ESPGHAN**⁶ DANS LA PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE LIÉE À L'ANTIBIOTHÉRAPIE.

Les sociétés savantes utilisent des critères stricts pour émettre leurs recommandations^{1,6}. Ces critères sont les suivants :

- **Souches bien identifiées**
(genre, identification d'espèce, désignation de la souche)
- **Haute qualité**
(viabilité, conditions de stockage, contrôle qualité)
- **Efficacité et sécurité** démontrées dans des études cliniques randomisées et des méta-analyses.

La société savante **WGO (World Gastroenterology Organization)** reconnaît qu'il y a « une évidence forte d'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les adultes et les enfants.

La WGO reconnaît un niveau de preuve de niveau I pour les deux souches *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus GG*.

Les recommandations de la société savante **ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)** :

- Si on considère l'utilisation de probiotiques en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants, il est recommandé d'utiliser *Lactobacillus rhamnosus GG*.
- Si on considère l'utilisation de probiotiques en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants, il est recommandé d'utiliser *Saccharomyces boulardii*.



DEUX SOUCHES PROBIOTIQUES LES PLUS ÉTUDIÉES

SACCHAROMYCES BOULARDII (Sb) ET **LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG (LrGG)** SONT LES PROBIOTIQUES LES PLUS LARGEMENT ÉTUDIÉS DANS LA DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES. ILS ONT FAIT L'OBJET D'UN GRAND NOMBRE D'ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES.

- **Sb** : 21 études, 4700 patients, >5 méta-analyses
- **LrGG** : 12 études, 1500 patients, >4 méta-analyses

On observe globalement dans ces études une réduction significative du risque de diarrhée associée aux antibiotiques^{13,14}.

DEUX SOUCHES PROBIOTIQUES SYNERGIQUES¹¹

Ensemble, *Saccharomyces boulardii* (Sb) et *Lactobacillus rhamnosus* GG (LrGG) exercent un effet synergique sur le microbiote. Une étude *in vitro* a démontré cette synergie et leur activité anti-toxine et anti-pathogène¹⁰. On observe une réduction supérieure de la production de toxine avec la combinaison des deux souches, en comparaison avec chaque souche individuellement.



Graphique représentant la production de toxines de Sb, LrGG, et Sb+LrGG

ACTION RESTAURATRICE DU MICROBIOTE⁸

Saccharomyces boulardii et *Lactobacillus rhamnosus* GG aident à restaurer les fonctions du microbiote, notamment l'activité métabolique du microbiote intestinal grâce à l'augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte.

ACTION PROTECTRICE DU MICROBIOTE

SACCHAROMYCES BOULARDII ET **LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG** AIDENT À PROTÉGER LE MICROBIOTE CONTRE LES PATHOGÈNES ET LES TOXINES.



ACTIVITÉ ANTI-TOXINES¹¹

Les deux souches administrées ensemble entraînent une **plus forte réduction de la concentration de toxines ETEC*** (Enterotoxigenic E.Coli) lorsqu'elles sont prises ensemble (-64%) comparées à la prise de chaque souche seule : -37% pour *Saccharomyces boulardii* et -6% pour *Lactobacillus rhamnosus* GG.



ACTIVITÉ ANTI-PATHOGENE⁸

Les deux souches administrées ensemble entraînent une **plus forte réduction de la croissance des toxines ETEC*** lorsqu'elles sont prises ensemble (-41%) comparées à la prise de chaque souche seule : -27% pour *Saccharomyces boulardii* et -38% pour *Lactobacillus rhamnosus* GG.

SURVIE DANS LE TRACTUS INTESTINAL DÉMONTRÉE

L'administration de probiotiques nécessite d'une part qu'ils soient administrés aux bonnes doses mais également qu'ils puissent atteindre intacts leur site d'action intestinal. *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG ont démontré une capacité importante de survie dans des conditions variées^{5;12}



- Dans le tractus gastrointestinal.
- En présence d'antibiotiques.

S. BOULARDII ET **L. RHAMNOSUS GG**

LES SOUCHES RECOMMANDÉES PAR LES SOCIÉTÉS SAVANTES, AIDENT À PROTÉGER ET RESTAURER LA FLORE AVEC UNE SYNERGIE D'ACTION.

L'INNOVATION

SMEBIOCTA® PROTECT**LA COMBINAISON PROBIOTIQUE
À L'ACTION SYNERGIQUE****• UNE COMBINAISON DES DEUX SOUCHES
PROBIOTIQUES RECOMMANDÉES**

IPSEN innove avec son nouveau complément alimentaire, SMEBIOCTA® PROTECT, en associant les deux souches probiotiques recommandées, la levure *Saccharomyces boulardii* et la souche microbienne *Lactobacillus rhamnosus GG*, afin de préserver la flore intestinale en cas de microbiote agressé. Associées, les deux souches ont démontré *in vitro* une synergie d'action¹⁰.

Les deux souches ont été soigneusement sélectionnées.

La souche *Saccharomyces boulardii* est la souche CNCM I-1079, génétiquement identique à la souche de référence CNCM I-745¹ et avec un profil protéique similaire à celui de la souche de référence CNCM I-745¹. La souche *Lactobacillus rhamnosus GG* est la souche CNCM I-4798. Les souches ont été sélectionnées également pour leur viabilité en présence d'antibiotiques^{3;11}, pour les preuves scientifiques solides qui étayent leur utilisation^{6;7} et pour leur viabilité globale.

**SACCHAROMYCES
BOULARDII
(Sb)**
CNCM* I-1079

+

**LACTOBACILLUS
RHAMNOSUS GG
(LrGG)**
CNCM* I-4798

**FORMULE À HAUTES DOSES SELON
LES RECOMMANDATIONS**

L'efficacité d'une souche dépend de sa qualité mais également de sa dose. SMEBIOCTA® PROTECT a été formulé à hautes doses selon les recommandations des sociétés savantes.

• DEUX FORMULES ADAPTÉES EN FONCTION DE L'ÂGE

SMEBIOCTA® PROTECT est proposé sous une forme destinée aux adultes et sous une forme adaptée aux enfants dès 3 ans, SMEBIOCTA® PROTECT Junior.



FORME ADULTE
500mg de S.B
10 milliards UFC* de LrGG



FORME ENFANT DÈS 3 ANS
250mg de S.B
10 milliards UFC* de LrGG

*CNCM : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, autorité de dépôt internationale sous le Traité de Budapest.

* UFC : unité formant colonies

En plus d'une levure et d'une souche microbiotique, les 2 formules SMEBIOCTA® PROTECT contiennent 30 mg de vitamine C qui aide au bon fonctionnement du système immunitaire et contribue à réduire la fatigue.

● DOSAGE GARANTI ET SURVIE DES SOUCHES

SMEBIOCTA® PROTECT est fabriqué avec la technologie BIO-SUPPORT™ qui permet une protection exclusive des souches afin de garantir le dosage d'unités formant des colonies jusqu'à la date de péremption mais également afin de leur procurer une meilleure résistance à l'acidité gastrique et à la digestion.

SMEBIOCTA® PROTECT : UN FORMAT STICK PRÊT À L'EMPLOI

SMEBIOCTA® PROTECT doit être pris pendant 8 jours à la dose de 1 stick par jour, avant ou après un repas.

Le format **stick de poudre**, à l'arôme tropical, est innovant et pratique. Grâce à sa présentation nomade prête à l'emploi, il peut être **versé directement dans la bouche ou mélangé** à un yaourt ou à un liquide à température ambiante.

SMEBIOCTA® PROTECT ne doit pas être pris par les patients ayant un cathéter veineux central, immunodéprimés ou dans un état critique. Il ne peut être donné aux femmes enceintes et qui allaitent. Afin de prévenir toute contamination manuportée ou aéroportée par *S. boulardii*, les sticks ne doivent pas être ouverts à proximité d'un patient ayant un cathéter veineux central, immunodéprimé ou dans un état critique.

SMEBIOCTA® PROTECT EN PRATIQUE

Combinaison synergique d'une levure et d'une souche microbiotique pour aider à préserver la flore intestinale en cas de microbiote agressé.

● ●
Forme Adultes et forme Enfants dès 3 ans.

● ●
Durée de prise de 8 jours.

● ●
Pendant un traitement antibiotique.

● ●
1 stick de poudre par jour.

● ●
Prêt à l'emploi.

● PRIX PUBLICS CONSEILLÉS :

Boîte de 8 sticks SMEBIOCTA® PROTECT : 9,50 € TTC

Boîte de 8 sticks SMEBIOCTA® PROTECT Junior : 9,00 € TTC

Ces prix ne sont que conseillés par Ipsen, le pharmacien reste libre de sa politique commerciale et donc de fixer un autre prix de vente.



À PROPOS D'IPSEN

IPSEN EST UN GROUPE BIOPHARMACEUTIQUE MONDIAL FOCALISÉ SUR L'INNOVATION ET LA MÉDECINE DE SPÉCIALITÉ.

Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants en oncologie, neurosciences et dans les maladies rares.

IPSEN BÉNÉFICIE ÉGALEMENT D'UNE PRÉSENCE SIGNIFICATIVE EN SANTÉ FAMILIALE (CONSUMER HEALTHCARE).

Depuis plus de 45 ans, Ipsen est reconnu par son expertise en gastro-entérologie grâce au développement de médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires sûrs, efficaces et accessibles. Ipsen s'engage à développer de nouveaux traitements et de nouvelles approches pour améliorer le quotidien du plus grand nombre de patients partout dans le monde, et rester un partenaire de confiance auprès des professionnels de santé.

UN CHIFFRE D'AFFAIRES DE PLUS DE 2,2 MILLIARDS D'EUROS EN 2018.

Ipsen commercialise plus de **20 médicaments** dans plus de **115 pays**, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences du vivant (Paris- Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US).

LE GROUPE RASSEMBLE PLUS DE 5 400 COLLABORATEURS DANS LE MONDE.

Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.ipsen.com

CONTACTS PRESSE

IPSEN

Véronique Delvolvé-Rosset

Directrice des affaires publiques et de la communication France

01 58 33 67 96 - veronique.delvolve@ipsen.com

AGENCE PRPA

Alizée Feauveaux

01 77 35 60 94 – alizee.feauveaux@prpa.fr

Danielle Maloubier

01 77 35 60 93 – danielle.maloubier@prpa.fr

BIBLIOGRAPHIE

- 1- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017.
- 2- Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol* 2016;6:1543.
- 3- Blaabjerg S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* 2017;6(21):185-97.
- 4- Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5(2):111–25.
- 5- Szajewska H. et al., on behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *JPGN* 2016;62:495–506.
- 6- Nayak SK. Biology of Eukariotic Probiotics. In *Probiotics. Microbiology Monographs*. MT Liang (ed.) 2011.
- 7- Rolfe RD. The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health. *J Nutr* 2000;130:396S-402S.
- 8- Rolfe RD. The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health. *J Nutr* 2000;130:396S-402S.
- 9- Preidis GA, et al. Probiotics, Enteric and Diarrheal Diseases, and Global Health. *Gastroenterology* 2011;140:8-14.
- 10- The evolution of the survival of *L. Rhamnosus* GG (CNCM I-4798) and *S. Boulardii* (CNCM I-1079) in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®). 2018 IPSEN. Internal data
- 11- *Lactobacillus rhamnosus* GG (CNCM I-4798) and *Saccharomyces cerevisiae boulardii* (CNCM I-1079) exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*. 2019. Submitted for publication.
- 12- Goldin BR, et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1992;37(1):121-8.
- 13- Szajewska H, Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1149–57.
- 14- Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827.

