

# Mutaflor<sup>®</sup>

Le médicament probiotique !



Pour la thérapie  
des  
maladies intestinales

Agit sur le gros  
intestin

# Une bactérie devient un médicament



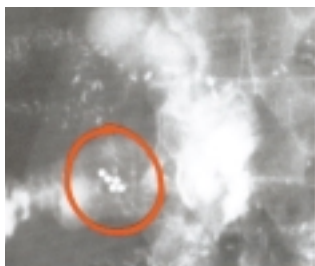
**La capsule ne s'ouvre qu'une fois parvenue dans l'iléon terminal (contrôlé par radiographie, n = 12)**

## Définition : les médicaments probiotiques

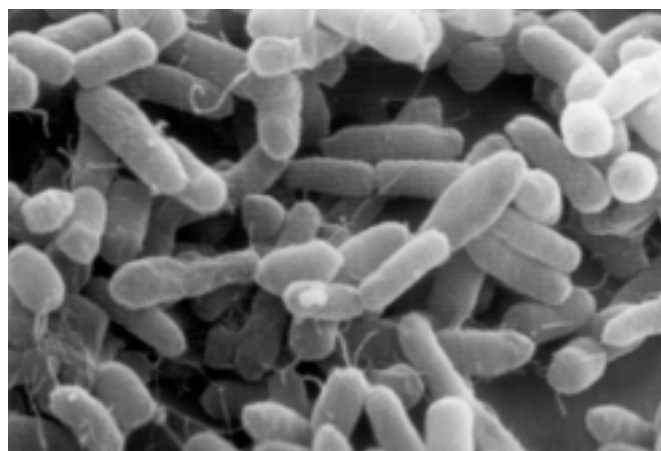
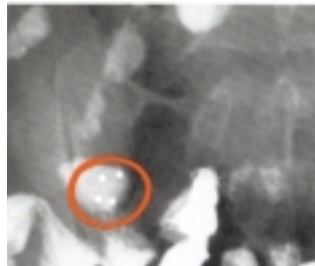
Les médicaments probiotiques contiennent, comme principe actif, des micro-organismes physiologiques vivants qui exercent un effet bénéfique sur l'organisme hôte en améliorant l'équilibre de son système micro-écologique intestinal en faveur de la flore intestinale physiologique. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement et la prévention de diverses maladies et remplissent des exigences plus strictes que celles qui s'appliquent aux aliments probiotiques.

Clichés radiologiques d'une capsule de Mutaflor® remplie de petites billes de fer

Iléon proximal :  
la capsule est fermée



Iléon terminal :  
la capsule est ouverte



Souche Nissle 1917 de *E. coli*, en microscopie électronique ; grossissement 10.000 x

## L'origine de Mutaflor®

Le principe actif de Mutaflor® porte le nom du Professeur fribourgeois Alfred Nissle (mort en 1965). Pendant la première guerre mondiale, alors qu'il cherchait à trouver des bactéries *E. coli* d'effet antagoniste, il a isolé une souche particulière de *E. coli* dans les selles d'un combattant, qui, à la différence de la plupart de ses camarades, n'a pas présenté le moindre trouble intestinal et n'a contracté ni la typhoïde, ni la paratyphoïde, ni d'autres entérites.

C'est pourquoi, aujourd'hui encore, cette souche est appelée souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli*. Le Professeur Nissle a cultivé cette souche et l'a conditionnée dans des capsules, contenant chacune les colonies poussant sur 1-3 couches de gélose. Aujourd'hui, les bactéries sont cultivées dans des cuves à fermentation puis lyophilisées et se conservent ainsi pendant plusieurs mois à basse température.



Le Professeur Alfred Nissle

Mutaflor® est présenté en Suisse sous forme de capsules (Mutaflor® et Mutaflor® mite). Les capsules ont un enrobage résistant au suc gastrique et ne s'ouvrent que dans l'iléon terminal.

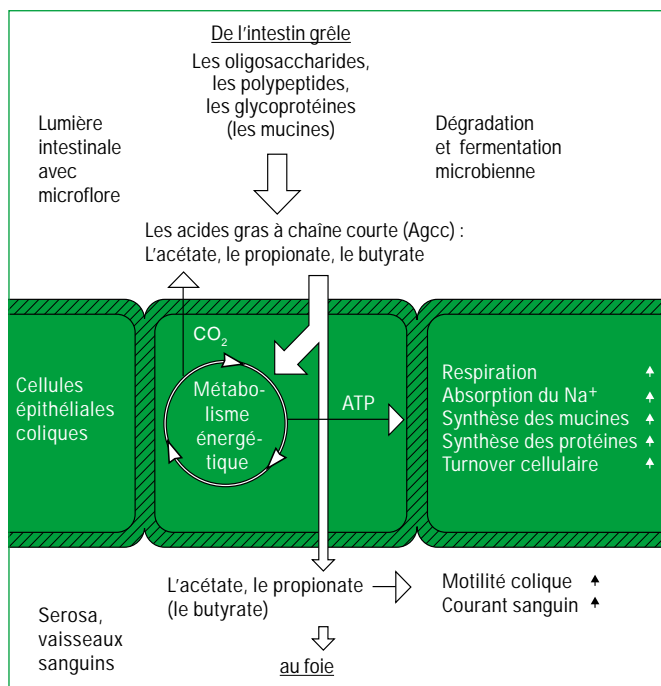
Les propriétés particulières de la souche Nissle 1917 de *E. coli* et l'expérience clinique acquise avec Mutaflor® sont résumées dans les pages suivantes.

**Mutaflor® est le seul médicament probiotique dont le principe actif est la souche Nissle 1917 de *E. coli*.**

# L'importance physiologique de *E. coli*

## Fonctions de la flore intestinale

La flore intestinale contient environ  $10^{14}$  sortes de bactéries et représente donc une diversité écologique complexe dotée d'une intense activité métabolique. Ces bactéries sont donc dix fois plus nombreuses que les quelque  $10^{13}$  types de cellules du corps, et du point de vue du poids et de la capacité métabolique, on peut comparer cette flore au foie. La microflore intestinale est utile à l'organisme humain car elle remplit des fonctions métaboliques, trophiques et protectrices. Elle régle la prolifération et la différenciation des cellules de l'épithélium intestinal et stimule le développement et l'homéostasie du système immunitaire (ainsi par exemple, les animaux élevés en l'absence de germes n'ont pas de système immunitaire fonctionnel). La flore intestinale protège contre les infections dues à des germes pathogènes. Les bactéries intestinales jouent en outre un rôle important dans le maintien de la tolérance immunologique pendant toute la vie.

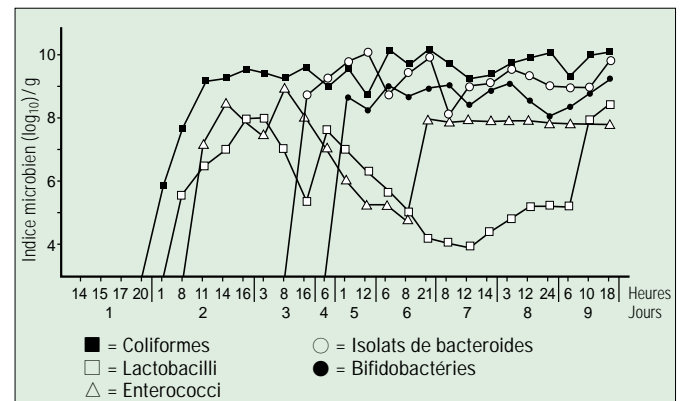


Rôle des acides carboniques à chaîne courte engendrés par les microbes dans le métabolisme énergétique de l'épithélium colique.

## Développement de la flore intestinale chez l'homme

Avant la naissance, le tractus gastro-intestinal est encore stérile. La colonisation bactérienne se produit immédiatement après la naissance et conditionne la composition ultérieure de la flore intestinale.

Dans l'intestin du nourrisson, *E. coli* est le premier colonisateur essentiel. Par suite de ses activités métaboliques et de la consommation d'oxygène, c'est *E. coli* qui crée le milieu propre à la colonisation ultérieure par des bactéries anaérobies. L'environnement au moment de la naissance (milieu hospitalier) est l'un des facteurs qui déterminent si des germes physiologiques ou pathogènes colonisent le côlon.



Colonisation séquentielle typique de l'intestin du nouveau-né par des espèces bactériennes aérobies et anaérobies (d'après Hoogkamp-Korstanje et coll.).

## Les colibactéries physiologiques

Les colibactéries physiologiques sont préférentiellement établies sur la muqueuse du gros intestin. A cet endroit, elles forment une barrière contre les germes étrangers et contribuent, par leur intense immunogénicité, au « training » du système immunitaire intestinal.

## Rôle physiopathologique des bactéries intestinales

L'importance de la flore intestinale physiologique est particulièrement nette en cas de perturbation de son homéostasie micro-écologique. En dehors des germes pathogènes primitivement infectants pour le tractus gastro-intestinal, les bactéries intestinales peuvent notamment avoir un rôle pathogénétique important

- dans le déclenchement et l'entretien de maladies intestinales inflammatoires chroniques et des manifestations extra-intestinales en rapport,
- dans le développement d'un syndrome du côlon irritable post-infectieux,
- dans le développement de la colite associée aux antibiotiques/colite pseudomembraneuse.

On discute également des relations entre la flore intestinale et des maladies telles que par exemple la névrodermite, l'arthrite, les allergies et le cancer du côlon.

« La vie sans flore intestinale serait extrêmement désagréable, voire impossible »

(Gibson et Williams, Brit. J. Nutr., 1999)

# L'effet spécifique de la souche Nissle 1917 de *E. coli*

La souche Nissle 1917 de *E. coli* contenue dans Mutaflor® offre diverses propriétés particulières qui sont importantes pour sa survie, pour la possibilité de colonisation dans l'écosystème intestinal et pour les effets thérapeutiques. Grâce à ces caractéristiques, cette souche

- est mobile et capable de s'établir dans l'intestin,
- exerce un effet antagoniste sur les germes étrangers,
- est vitale et capable de s'imposer (« fitness biologique »)
- est immunomodulatrice.

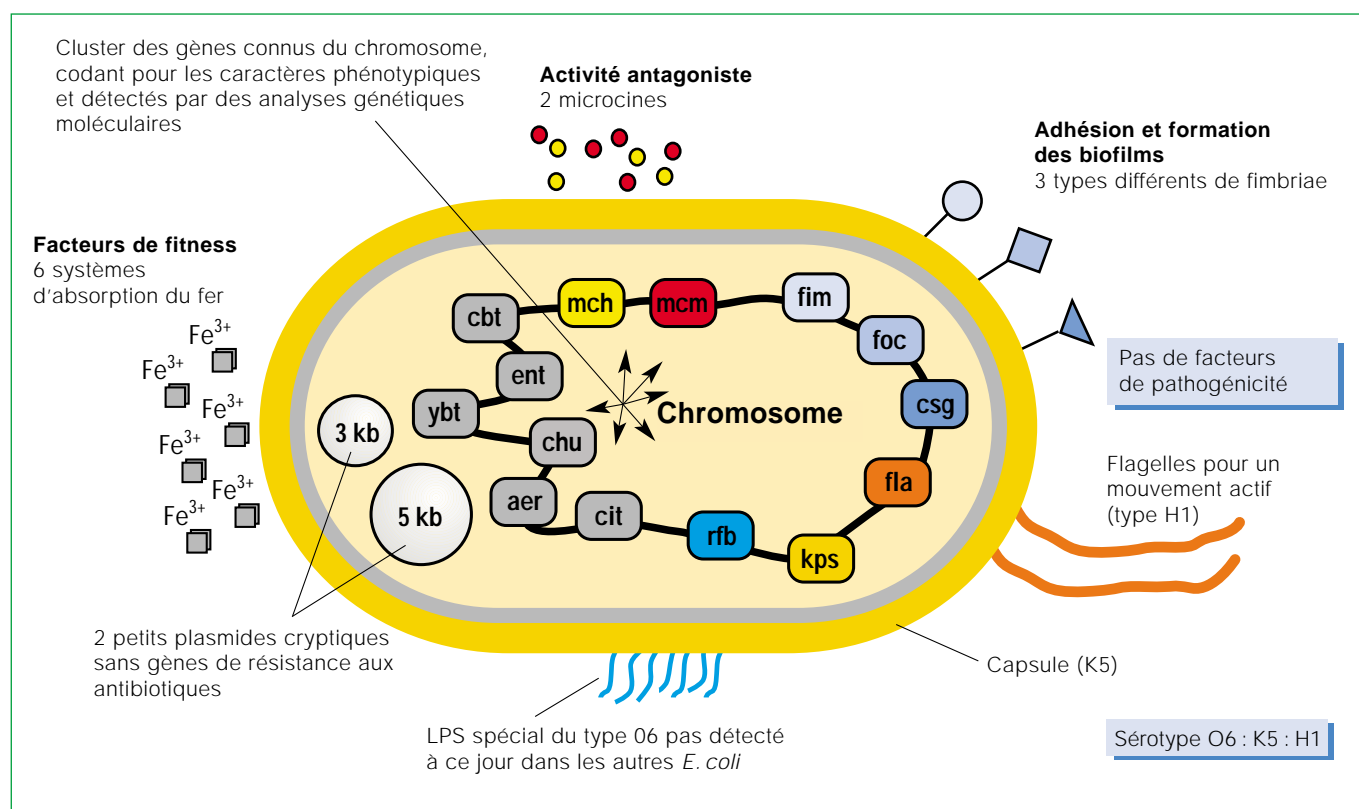
La souche Nissle 1917 de *E. coli* est en mesure d'adhérer aux cellules épithéliales, par l'intermédiaire de *pili* dits Curli, de type I et F1C. La souche exprime deux microcines et exerce un effet antagoniste sur les germes étrangers. Parmi les facteurs de « fitness » qui permettent la survie et la colonisation temporaire dans le côlon, il faut citer notamment divers systèmes d'absorption du fer (par exemple aéro bactéine, colibactine,

entérobactine, yersiniabactine, fixation et absorption de l'hémine ainsi qu'un système dépendant du citrate). Grâce aux flagelles de type H1, la souche est en outre très mobile.

Le génome de la souche Nissle 1917 de *E. coli* est en grande partie élucidé, tous les *loci* génétiques des structures connues à ce jour et importantes sur le plan fonctionnel sont déterminés. On a notamment découvert une mutation ponctuelle dans le gène de la O-antigène-polymérase, raison pour laquelle le lipopolysaccharide de la chaîne latérale du sucre contient une seule unité de base (« *repeating unit* »). Cette structure inhabituelle du LPS, inédite à ce jour, semble jouer un rôle dans le fait que Mutaflor® exerce un effet immunomodulateur mais non immunotoxique.

L'ensemble de ses particularités biologiques constitue la base des effets spécifiques de la souche Nissle 1917 de *E. coli*.

## Particularités spécifiques de la souche Nissle 1917 de *E. coli*



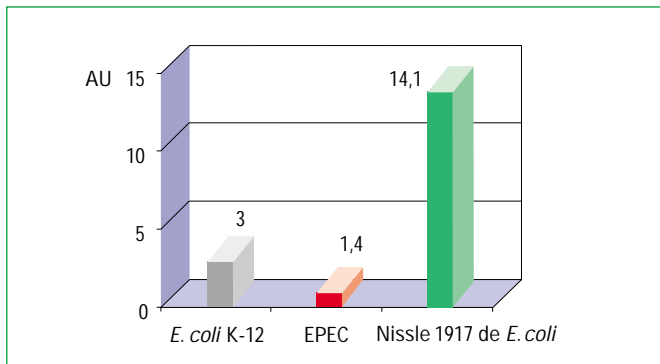
**Les effets de Mutaflor® sont spécifiques de la souche (*Escherichia coli*, souche Nissle 1917).**



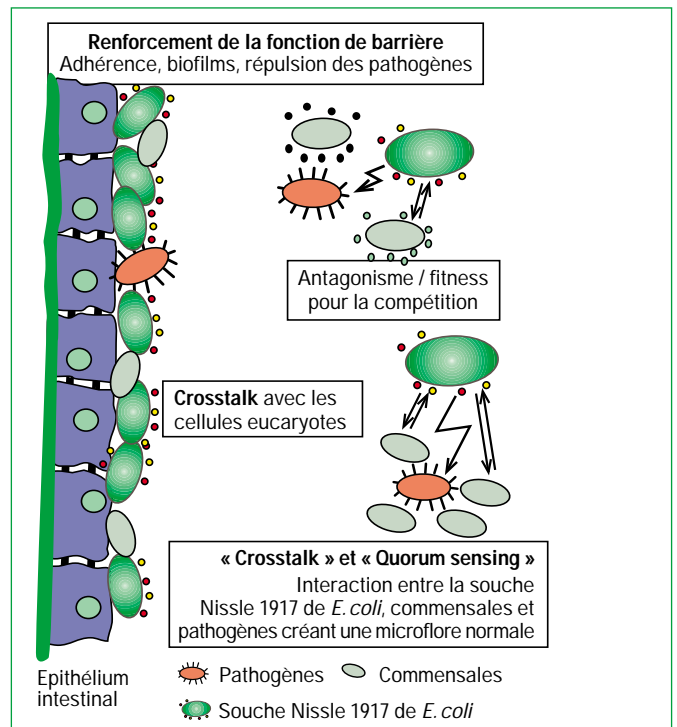
# Principes d'action de la souche Nissle 1917 de *E. coli*

La souche Nissle 1917 de *E. coli* communique avec l'épithélium intestinal et la flore intestinale (« Crosstalk » et « Quorum sensing »). Des études initiales montrent que, du fait de cette communication, environ 300 gènes différents sont régulés dans les entérocytes. On a en outre démontré que la souche Nissle 1917 de *E. coli* inhibait la formation et la libération de cytokines pro-inflammatoires dans l'épithélium intestinal et stimulait les défenses non spécifiques en augmentant l'activité des défenses.

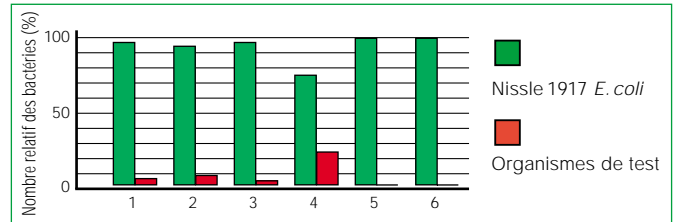
Mutaflor® combat la multiplication des micro-organismes pathogènes et protège contre l'invasion de germes pathogènes intestinaux.



Expression relative de la défensine (HBD-2) : dans une co-culture de cellules CaCo2 et de souches de *E. coli*, seule la souche Nissle 1917 de *E. coli* induit l'expression de l'HBD-2.

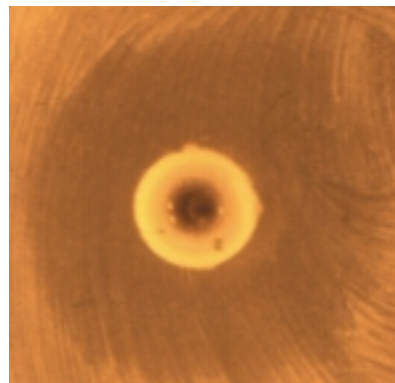


Stratégies de communication de la souche Nissle 1917 de *E. coli*

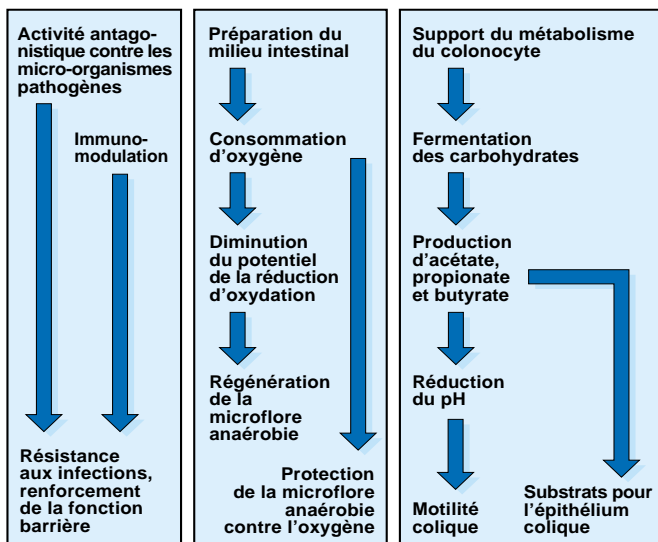


Antagonisme de la souche Nissle 1917 de *E. coli*, en co-culture avec :

- Salmonella enteritidis*
- Shigella dysenteriae*
- E. coli* O112 ab
- E. coli* O6 : K15 : H31 (UPEC)
- Proteus vulgaris*
- Candida albicans* (*E. coli* entéropathogène)



Effet inhibiteur de la souche Nissle 1917 de *E. coli* contre les *E. coli* entéro-invasifs O143 : H sur milieu glucosé minimal



Mécanismes d'action de Mutaflor®

**Les recherches sur Mutaflor® contribuent pour beaucoup à notre compréhension des mécanismes d'action des médicaments probiotiques.**

# Innocuité du traitement par Mutaflor®

Les bactéries ne peuvent être utilisées comme médicaments que si leur identité est clairement définie et démontrée, leur pureté garantie et les facteurs de pathogénicité exclus.

La souche Nissle 1917 de *E. coli* est déposée sous le numéro DSM 6601 à la *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen* de Braunschweig et constitue la souche de *E. coli* à usage thérapeutique la mieux étudiée au monde. Son caractère apathogène est démontré jusqu'au niveau génétique. Les progrès accomplis dans le décryptage du génome de la souche Nissle 1917 de *E. coli* ont notamment débouché sur la mise au point d'une méthode spécifique de mise en évidence par PCR. Il est donc possible d'identifier directement Mutaflor® dans les échantillons de selles des patients.

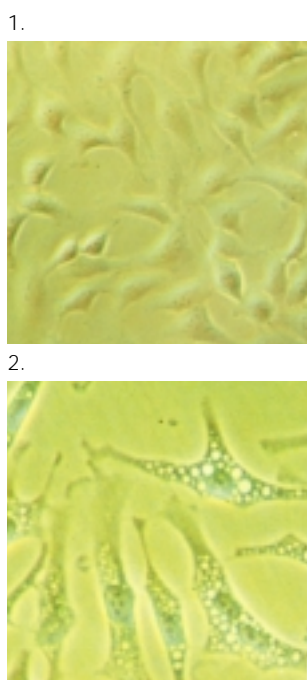
Mutaflor® est utilisé en médecine depuis près de 90 ans. Pendant cette durée d'utilisation, on a pu constater la bonne tolérance de ce médicament probiotique, qui est attestée par de nombreuses études cliniques. Quand des effets secondaires surviennent, il s'agit le plus souvent de ballonnements qui sont imputables à l'activité métabolique des micro-organismes et qui disparaissent généralement après réduction de la dose.

Comme le traitement par Mutaflor® est possible à tout âge, on peut aussi traiter des nouveaux-nés ou des prématurés par Mutaflor®. Il en va de même pour les femmes enceintes.

Mutaflor® remplit tous les critères de sécurité actuellement exigés des probiotiques et peut donc être apporté dans l'intestin sous la forme d'un grand nombre de germes.

Les figures 1 à 6 illustrent divers tests qui permettent de détecter les facteurs de pathogénicité.

1. Cellules HeLa non traitées
2. Influence de *E. coli* formant des toxines sur les cellules HeLa
3. *E. coli* invasifs dans une cellule HeLa
4. Salmonelles invasives dans une cellule HeLa
5. *E. coli* hémolysants sur gélose au sang
6. Souche Nissle 1917 de *E. coli*, non hémolysante, sur gélose au sang

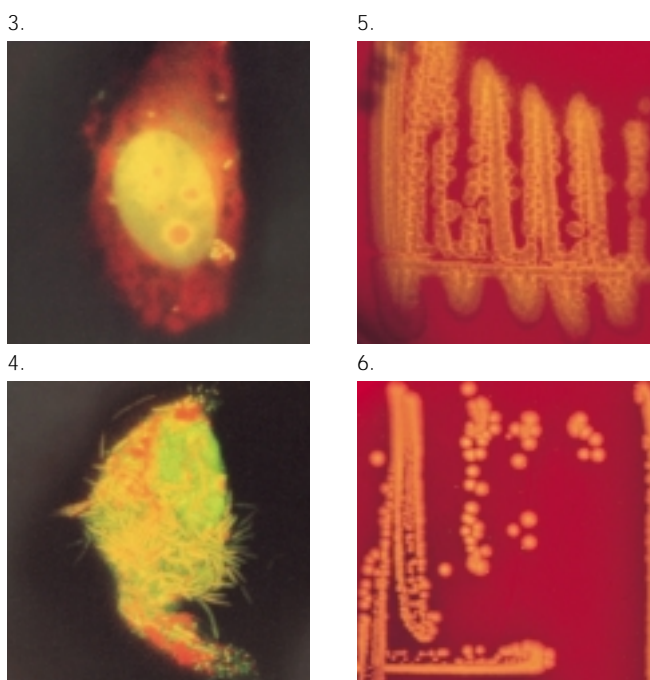


## Typage de la souche Nissle 1917 de *E. coli*

Sérologique	O6 : K5 : H1
Biochimique/ « série multicolore »	(21 activités métaboliques typiques de la souche micro-biologique) Spectre des protéines cellulaires Profil des protéines membranaires Structure des lipopolysaccharides
Génétique moléculaire	Analyses du génome/ de plasmides, détection spécifique par PCR

## Facteurs de pathogénicité de la souche Nissle 1917 de *E. coli* qui ont été exclus :

- Formation d'entérotoxines (Shiga-Toxine, toxines thermorésistantes et thermolabiles)
- Formation de cytotoxines [par exemple hémolysine, CNF (*cytotoxic necrotizing factor*)]
- Entéro-invasivité
- Critères pathogènes d'adhésion (*pili* CFA I/II, P, M, S)
- Résistance sérique
- Uropathogénicité
- Gènes de résistance aux antibiotiques



**Mutaflor® remplit toutes les exigences de sécurité applicables à un médicament probiotique.**

# Démonstration de l'efficacité de Mutaflor®

L'efficacité de Mutaflor® est établie par l'expérience acquise depuis près de 90 ans et par de nombreuses études cliniques.

## Aperçu des études concernant Mutaflor®

Colite ulcéreuse	Schütz 1989 Kruis et coll. 1997 Rembacken et coll. 1999 Kruis et coll. 2004 Henker et coll. 2004
Maladie de Crohn	Malchow 1997
Pouchite	Kuzela et coll. 2001
Colite collagène	Tromm et coll. 2004
Syndrome du côlon irritable	Schütz 1989
Constipation chronique	Bruckschen et coll. 1994, Möllenbrink et coll. 1994
Diarrhée chronique	Schütz 1989
Colite associée aux antibiotiques/colite pseudomembraneuse	Goerg et coll. 1998, 2000
Diverticulose colique	Frič et coll. 2003
Protection contre les germes pathogènes, amélioration de l'immunité chez les nouveau-nés et les prématurés	Lodinová-Zádníková et coll. 1992, 1997, Schröder 1992, Cukrowska et coll. 2002
Halitose d'origine intestinale	Henker et coll. 2001
Photodermatose polymorphe	Wurzel 1995, 1999

## Colite ulcéreuse

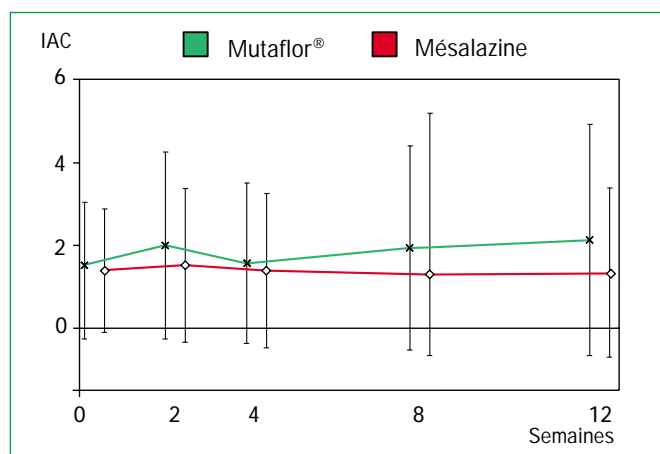
Trois études menées en double insu ont permis d'évaluer le maintien de la rémission par Mutaflor® chez des patients souffrant de colite ulcéreuse. Dans cette indication, l'efficacité de Mutaflor®, utilisé à raison de 2 capsules par jour, s'est révélée équivalente à celle de la mésalazine.

Patients	Méthodologie/durée	Auteur/Année
50 Mutaflor® 53 mésalazine	Etude multicentrique randomisée, menée en double insu pendant 12 semaines	Kruis et coll. 1997
57 Mutaflor® 53 mésalazine	Etude randomisée, menée en double insu pendant un an	Rembacken et coll. 1999
162 Mutaflor® 165 mésalazine	Etude multicentrique randomisée, menée en double insu pendant un an	Kruis et coll. 2004

Etudes randomisées, menées en double insu avec Mutaflor® à propos du maintien de la rémission chez des patients atteints de colite ulcéreuse, et montrant l'équivalence entre Mutaflor® et la mésalazine.

Dans la première de ces études, qui a porté sur 103 patients souffrant de colite ulcéreuse, Kruis et coll. ont comparé 2 capsules de Mutaflor® par jour (du premier au quatrième jour : 1 capsule) à 500 mg de mésalazine trois fois par jour, pendant une durée de 12 semaines, du point de vue du maintien de la rémission. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour les paramètres suivants :

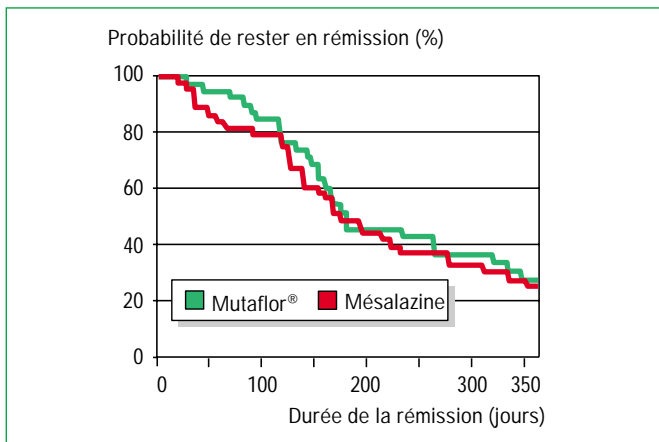
- Index d'activité clinique (IAC)
- Taux de récurrences (16,0 % avec Mutaflor® contre 11,3 % avec la mésalazine)
- Durée sans récurrence (106 ± 5 jours avec Mutaflor® contre 103 ± 4 jours avec la mésalazine).



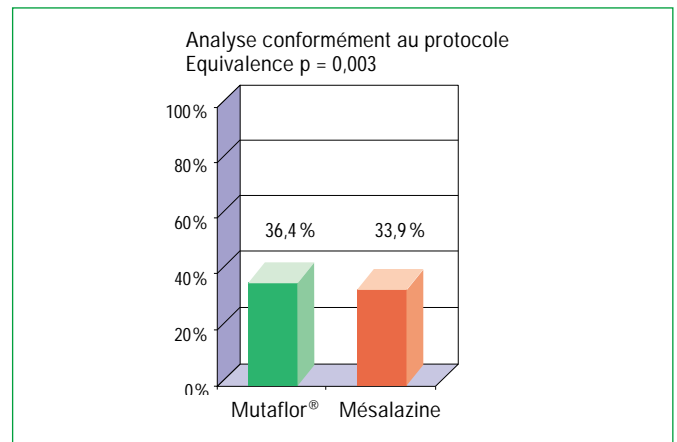
Colite ulcéreuse, IAC sous Mutaflor® comparativement à la mésalazine, Kruis et coll. 1997.

Dans la deuxième étude, 116 patients souffrant de colite ulcéreuse ont été inclus dès la phase de la poussée aiguë et ont été traités par de la gentamicine à raison de 80 mg trois fois par jour (jour 1-7) et de la prednisolone à posologie décroissante. Comme médicament étudié, les patients ont d'abord reçu soit 2 capsules de Mutaflor® deux fois par jour, soit de la mésalazine à raison de 800 mg trois fois par jour. Après l'obtention de la rémission, les patients ont reçu un traitement d'entretien consistant soit en 2 capsules de Mutaflor® par jour, soit en 400 mg de mésalazine 3 fois par jour. Les patients qui n'avaient pas bénéficié d'une rémission au terme des 12 premières semaines ont été exclus de cette étude ; tous les autres ont été traités et suivis pendant un an. La durée médiane de la rémission a été de 185 jours (Mutaflor®) et de 175 jours (mésalazine). En l'espace d'un an, 67 % des patients du groupe Mutaflor® et 73 % des patients du groupe mésalazine ont présenté une récurrence. L'analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (test unilatéral d'équivalence).

# Aperçu des études



Colite ulcéreuse, évolution de la rémission pendant un an (courbes de Kaplan-Meier), Rembacken et coll. 1999



Taux de récurrences pendant un an, chez des patients souffrant de colite ulcéreuse, Kruis et coll. 2004

Les taux de récurrences, remarquablement élevés, s'expliquent d'une part par le fait que les patients ont été inclus dès le stade de la poussée aiguë. En lui-même, ce fait augmente le taux de récurrences comparative- ment aux patients qui sont déjà préalablement en rémission prolongée. En outre, les auteurs ont adopté une définition de la récurrence qui diffère de la norme internationale : de légères modifications cliniques et endoscopiques étaient déjà considérées comme des récurrences, contrairement à d'autres études.

La troisième étude concernant le maintien de la rémission par Mutaflor® a porté sur 327 patients (54,7 % ♂). Il s'agit d'une étude multicentrique menée dans 10 pays européens ; le traitement a duré un an. Il consistait soit en deux capsules de Mutaflor® et 3 comprimés de placebo de mésalazine, soit en deux capsules de placebo de Mutaflor® et 3 comprimés de mésalazine à 500 mg par jour. La récurrence était définie par la présence d'un IAC  $\geq 6$  ou d'une augmentation de l'IAC d'au moins trois points avec en même temps IAC dépassant 4, et par une inflammation authentifiée par l'endoscopie et l'examen histologique.

L'effectif global était de 327 patients, dont 222 ont pu être analysés conformément au protocole ( $n = 110$  Mutaflor®,  $n = 112$  mésalazine).

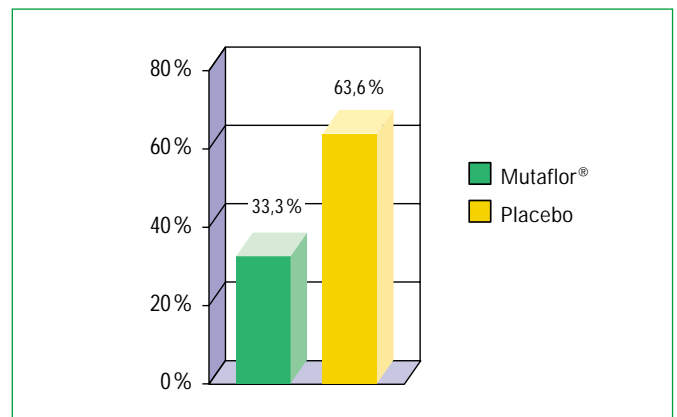
L'analyse de la population « per protocole » ( $p < 0,01$ ) comme celle de la population « en intention de traiter » ( $p < 0,02$ ) ont montré une efficacité équivalente des deux médicaments (test unilatéral d'équivalence). Les deux stratégies thérapeutiques se sont révélées bien tolérées.

## Maladie de Crohn

Pour ce qui est du traitement de la maladie de Crohn par Mutaflor®, nous disposons d'une vaste expérience recueillie en pratique clinique et des résultats d'une étude pilote.

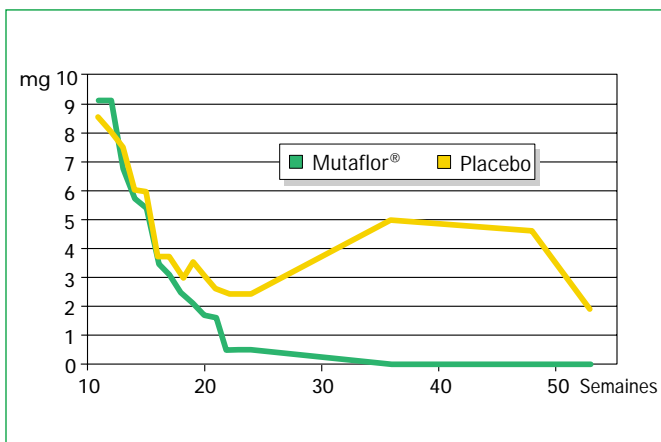
Malchow a traité 28 patients souffrant de maladie de Crohn active du gros intestin pendant un an, en leur donnant de la prednisolone à posologie décroissante et un traitement adjuvant par Mutaflor®, comparative- ment à un placebo. Après l'obtention de la rémission, les récurrences ont été moins fréquentes dans le groupe traité par Mutaflor® que dans le groupe témoin (33,3 % contre 63,6 %).

En outre, l'administration adjuvante de Mutaflor® a permis de diminuer la dose de corticoïde. Le risque d'effets secondaires est nettement moindre avec Mutaflor® qu'avec la corticothérapie. Cet aspect est encore plus important si l'on tient compte du fait qu'un traitement maintenant la rémission peut être nécessaire pendant de longues durées.



Maladie de Crohn du gros intestin, taux de récurrences sous Mutaflor® comparativement à un placebo, Malchow 1997.



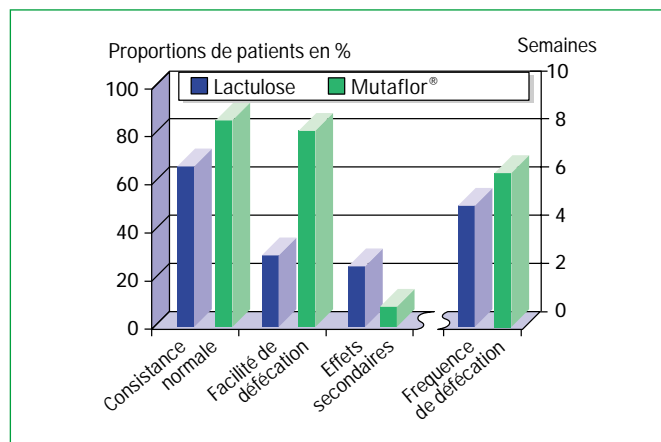


Maladie de Crohn du gros intestin, consommation moyenne de prednisolone par patient (entre la 11<sup>ème</sup> et la 53<sup>ème</sup> semaine), Malchow 1997.

### Maladies intestinales chroniques fonctionnelles

Mutaflor® est efficace pour les maladies intestinales chroniques fonctionnelles. Cela a été démontré notamment sur un effectif de 269 patients présentant une diarrhée récidivante chronique, chez 228 patients présentant un syndrome du côlon irritable et chez 88 patients souffrant de constipation chronique (Schütz 1989).

Pour l'indication « constipation chronique », il existe deux études cliniques contrôlées concernant Mutaflor®. Une étude menée pendant 8 semaines a



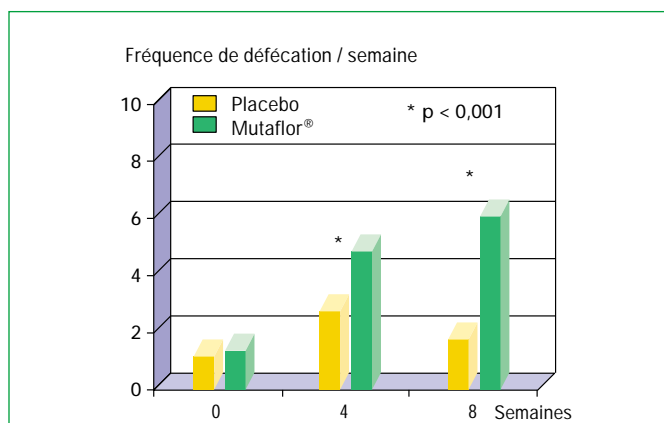
Constipation chronique, comparaison entre Mutaflor® et lactulose, 12 semaines, n = 108, Bruckschen et coll. 1994.

montré que la fréquence hebdomadaire des selles était significativement plus élevée sous Mutaflor® que sous placebo (Möllenbrink 1994).

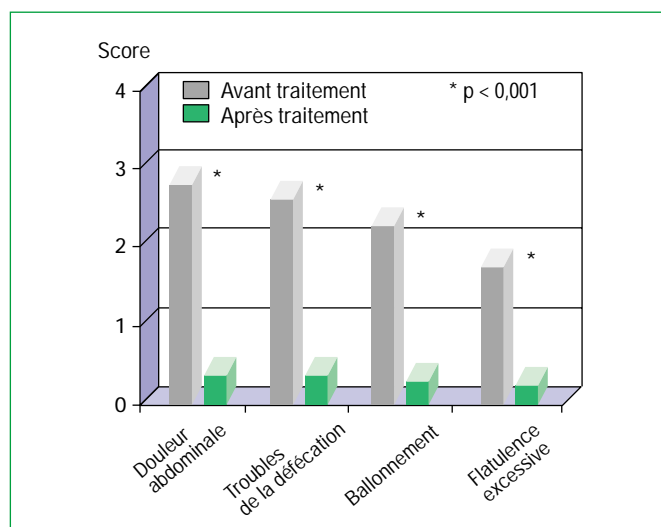
Une deuxième étude a montré une efficacité comparable de Mutaflor® et du lactulose pendant une durée de traitement de 12 semaines (Bruckschen 1994).

### Diverticulose colique

Une première étude pilote a démontré qu'un traitement par Mutaflor® permettait d'améliorer les symptômes de diverticulose colique (Fric 2003).



Constipation chronique, comparaison entre Mutaflor® et placebo, 8 semaines, n = 70, Möllenbrink et coll. 1994.



Diverticulose colique symptomatique, amélioration des symptômes sous traitement par Mutaflor®, Fric et coll. 2003

**Etant donné que les propriétés sont spécifiques de la souche, les résultats des études concernant Mutaflor® ne sont pas extrapolables à d'autres médicaments probiotiques.**

# Mode d'emploi et indications

## Modalités de conservation

Il faut conserver Mutaflor® au réfrigérateur, à une température comprise entre 2°C et 8°C. Une interruption du refroidissement pendant quelques jours n'a généralement pas d'influence sur le nombre de germes vivants. En cas d'exposition plus longue à la chaleur, les germes peuvent partiellement perdre de leur viabilité, mais il ne se forme aucune substance toxique.

## Association à des antibiotiques

Si une antibiothérapie est nécessaire, il faut tenir compte du fait suivant : s'il s'agit d'un antibiotique actif sur les bactéries Gram (-), il faut s'attendre à une perte d'efficacité de Mutaflor®. Cela n'est pas le cas avec les antibiotiques qui sont essentiellement dirigés contre les bactéries Gram (+) comme par exemple la clindamycine, l'érythromycine, le métronidazole, la pénicilline G, l'association quinupristine/dalfopristine, la rifampicine, la téicoplanine, la vancomycine ou la cefsulodine.

## Recommandations posologiques

En général, les capsules sont utilisées selon les modalités suivantes : chez l'adolescent et l'adulte, la posologie standard est de une capsule de Mutaflor® par jour du premier au quatrième jour, puis 2 capsules de Mutaflor® par jour. Pendant la phase de rémission de la colite ulcéreuse, les patients doivent prendre Mutaflor® en traitement continu.

Il faut prendre la dose standard avec un repas, si possible au petit déjeuner, sans croquer les capsules, avec suffisamment de liquide. Pour éviter la survenue initiale de ballonnements, on peut commencer le traitement progressivement, avec Mutaflor® mite. Le schéma ci-après a fait ses preuves :

Début du traitement par Mutaflor® mite (contient 20 capsules)										
Jour :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mutaflor® mite	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3
Poursuite du traitement par Mutaflor® (boîtes de 20 ou 100 capsules)										
Jour :	11	12	13	14	15	jusqu'à la fin				
Mutaflor®	1	1	1	1	2	2	etc.			

Les ballonnements éventuels indiquent toujours que la posologie est trop élevée et ils disparaissent généralement après réduction de la dose. On peut cependant aussi essayer de répartir la dose journalière de plusieurs capsules au cours de la journée, au moment des repas, au lieu de la prendre en une seule fois.

## Indications autorisées

Colite ulcéreuse pendant la phase de rémission

## Autres maladies qui ont fait l'objet d'études cliniques

Maladie de Crohn  
Constipation chronique  
Diarrhée chronique  
Pouchite  
Colite collagène  
Colite liée aux antibiotiques/  
colite pseudomembraneuse  
Syndrome du côlon irritable  
Diverticulose colique  
Photodermatose polymorphe

## Autres troubles, d'après des observations tirées de la pratique clinique (par exemple études menées sur le terrain, observations de patients)

Dyspepsie non ulcéreuse  
Intolérances aux aliments / malabsorption  
Halitose  
Susceptibilité aux infections  
Mycoses du tractus bucco-gastro-intestinal  
Autres, par exemple eczéma atopique,  
arthrite réactive, entérite radique,  
infections urinaires



**Mutaflor®, un traitement sûr, efficace et économique !**

## Etudes cliniques

- Bruckschen E et al. Chronische Obstipation. Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. *MMW* 1994; 16: 241-245
- Cukrowska B et al. Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand J Immunol* 2002;55:204-209.
- Frič P et al. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003, 15:313-5.
- Goerg KJ et al. Probiotische Therapie einer pseudomembranösen Kolitis. *DMW* 1998;123:1274-1278.
- Henker J et al. Maintenance therapy of ulcerative colitis in children and teenagers with the probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Paris (France), 2004, Bologna, Medimond, 2004:523-527.
- Henker J et al. Successful treatment of gut-caused halitosis with a suspension of living non-pathogenic *Escherichia coli* bacteria—a case report. *Eur J Pediatr* 2001;160:592-594.
- Kruis W et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004, 53:1617-1623.
- Kruis W et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858.
- Kuzela L et al. Induction and maintenance of remission with nonpathogenic *Escherichia coli* in patients with pouchitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3218-3219.
- Lodinová-Zádníková R et al. Effect of preventive administration of a nonpathogenic *Escherichia coli* strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. *Biol Neonate* 1997; 71: 224-232.
- Lodinová-Zádníková R et al. Local and serum antibody response in fullterm and premature infants after artificial colonization of the intestine with *E. coli* strain Nissle 1917 (Mutaflor). *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 43-48.
- Malchow HA. Crohn's Disease and *Escherichia coli*. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-658.
- Malchow H et al. Colonization of adults by an apathogenic *E. coli* strain administered after gut decontamination. *Gastroenterology* 1995; Suppl. 108: 869.
- Möllenbrink M et al. Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *Escherichia coli*-Bakterien. *Med Klin* 1994, 89: 587-93.
- Rembacken BJ et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639.
- Schröder H. Entwicklung der aeroben Darmflora bei Neugeborenen nach Kolonisierung mit dem *E.coli*-Stamm Nissle 1917. *Der Kinderarzt* 1992; 23(10):1619-25.
- Schütz E. Behandlung von Darmerkrankungen mit Mutaflor®. *Fortschr Med* 1989; 107: 599-602.
- Tromm A et al. The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: First results of an open-labelled trial. *Z. Gastroenterol*, 2004, 365-369.
- Wurzel R. Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose. Eine vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit von *E. coli*-Stamm Nissle 1917 und Nicotinamid/Folsäure. *Akt Dermatol* 1999;25:329-333.
- Wurzel R. Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose mit Mutaflor. *Jatros Dermatologie* 1995;9:1-4.

## Etudes précliniques et autres références bibliographiques

- Altenhoefer A et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:223-229.
- Blum-Oehler G et al. Development of strain-specific PCR reactions for the detection of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in fecal samples. *Res Microbiol* 2003;154:59-66.
- Blum G et al. Properties of *Escherichia coli* strains of serotype O 6. *Infection* 1995;23:234-236.
- Boudeau J et al. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:45-56.
- Cichon C et al. DNA-Microarray-based comparison of cellular responses in polarized T84 epithelial cells triggered by probiotics: *E. coli* Nissle 1917 (EcN) and *Lactobacillus acidophilus* PZ1041. *Gastroenterology* 126[4], A-578, 2004.
- Cross ML et al. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004 Oct 1;42(2):173-80.
- Frič P. Probiotics in Gastroenterology. *Z Gastroenterol* 2002;40:197-201.
- Grozdanov L et al. Analysis of the Genome Structure of the Nonpathogenic Probiotic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917. *J Bacteriol*. 2004; 186: 5432-5441.
- Grozdanov L et al. A single nucleotide exchange in the wzy gene is responsible for the semirough O6 lipopolysaccharide phenotype and serum sensitivity of *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *J Bacteriol* 2002;184:5912-5925.
- Hermann TA et al. Characterization of the cellular response of polarized T84 epithelial cells induced by the probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 using DNA Microarrays. *Gastroenterology* 2003;124, No 4, Suppl 1: T1077/A-479.
- Hockertz S. Steigerung der körpereigenen Abwehr gegen Bakterien- und Pilzinfektionen bei Mäusen nach Vorbehandlung mit dem apathogenen *Escherichia coli*-Stamm Nissle 1917. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997;47(I)(6):793-6.
- Hockertz S. Immunmodulierende Wirkung von abgetöteten apathogenen *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 auf das Makrophagensystem. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991;41(10):1108-12.
- Irrgang K, Sonnenborn U. Die historische Entwicklung der Mutaflor®-Therapie. Hrsg. Ardeypharm 1988.
- Kamada N et al. Nonpathogenic *Escherichia coli* Strain Nissle1917 Prevents Murine Acute and Chronic Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 11(5), 2005:455-463.
- Liebregts T et al. Effect of *E. coli* Nissle 1917 on post-inflammatory visceral sensory function in a rat model. *Neurogastroenterol Motil* 2005, 17, 410-414.
- Lorenz A, Schulze J. Establishment of *E. coli* Nissle 1917 and its interaction with *Candida albicans* in gnotobiotic rats. *Microecol. Ther.* 1996;24: 45-51.
- Maeda K et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* inhibits signal transduction pathway in intestinal epithelial cells: A novel mechanism of action. *Gastroenterology* 2004, 126[4], A-577.
- Mandel L et al. Stimulation of intestinal immune cells by *E. coli* in gnotobiotic piglets. *Adv. Mucosal Immunol*. 1995, 463-4.
- McCann ML et al. Recolonization therapy with nonadhesive *Escherichia coli* for treatment of inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;730:243-245.
- Nagy G et al. Transcriptional regulation through RfaH contributes to intestinal colonization by *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 244 (1), 2005: 173-180.
- Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 286 (4): G613-626.
- Patzter S I et al. The colicin G, H and X determinants encode microcins M and H47, which might utilize the catecholase siderophore receptors FepA, Cir, Fiu and IroN. *Microbiology* 2003, 149, 2557-2570.
- Schlee M et al. *E. coli* Nissle 1917 induces human beta defensin-2 by a NF-κB dependent mechanism in Caco-2 cells. *Gastroenterology* 2004, 126[4], A-579.
- Schultz M et al. Green fluorescent protein for detection of the probiotic bacterium *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) in vivo. *J Microbiological Methods*, 61 (3), 2005: 389-398.
- Schultz M et al. Preventive Effects of *Escherichia coli* Strain Nissle 1917 on Acute and Chronic Intestinal Inflammation in Two Different Murine Models of Colitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004, 11, 2, 372-378.
- Schulze J, Sonnenborn U. The role of the gut flora in inflammatory bowel diseases. In: Shimoyama T, Axon A, Lee A, Podolsky DK, O'Morain C, editors. *Helicobacter meets inflammatory bowel disease*. Tokyo: Medical Tribune Inc.; 2002. p. 393-417.
- Sellge G et al. Gram negative bacteria trigger human intestinal mast cells for histamine and cytokine production. *Gastroenterology* 2002;122 (Suppl. 4):A-400.
- Šplíchal I et al. The effect of intestinal colonization of germ-free pigs with *Escherichia coli* on calprotectin levels in plasma, intestinal and bronchoalveolar lavages. *Immunobiology* 2009, 2005, 681-687.
- Stentebjerg-Olesen B et al. Type 1 fimbriation and phase switching in a natural *Escherichia coli* fimB null strain, Nissle 1917. *J. Bacteriol.* 1999; 181(24):7470-8.
- Sturm A et al. Probiotic *E. coli* Nissle 1917 (EcN) inhibits activation and adhesion of peripheral T-cells to extracellular matrix. *Gastroenterology* 2004, 126[4], A-578.
- Sturm A et al. Dual function of probiotic *E. coli* Nissle 1917 (EcN): Inhibition of cell cycle progression for peripheral T-cells and proapoptotic for mucosal T-cells. *Gastroenterology* 2003;124, No 4, Suppl 1: S1107/A-155.
- Trebichavsky I et al. Association of germ-free piglets with two non-pathogenic *E. coli* strains: Nissle 1917 stimulates the immune system more than O 86 strain. *J. Mol. Med.* 1998;76(6):B9.
- Voderholzer WA et al. The effect of *E. coli* strain Nissle 1917 on rat colon motility in vitro. *Gastroenterology* 1997; 112(4. Suppl.): A 847.
- Wehkamp J et al. NF-κB- and AP-1-Mediated Induction of Human Beta Defensin-2 in Intestinal Epithelial Cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a Novel Effect of a Probiotic Bacterium. *Infection and Immunity* 2004, Vol. 72, No. 10, 5750-5758.

## Symposiums interdisciplinaires « FLORE INTESTINALE EN SYMBIOSE ET PATHOGENICITE »

1. Essen, 27.2.1991
2. Attendorn, 5.-7.3.1992
3. Ansbach, 28.-29.11.1997. ISBN 3-00-003276-2
4. Berlin, 10.-11.11.2000. ISBN 3-00-008559-9



## ARDEYPHARM GmbH

58313 Herdecke · Allemagne  
Loerfeldstraße 20

Tél. +49 - 23 30 - 977-677

Fax +49 - 23 30 - 977-697

office@ardeypharm.de

www.ardeypharm.de



## Mutaflor<sup>®</sup> • Mutaflor<sup>®</sup> mite

Principe actif : souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli*

**Composition :** a. *Principe actif* : biomasse lyophilisée de bactéries viables – souche Nissle 1917 de *E. coli* ; b. *Excipients* : maltodextrine, talc, polymère d'acide méthacrylique, macrogol, dibutylphtalate, glycérol, dioxyde de titane (colorant E 171), oxyde de fer (colorant E 172), gélatine, cire d'abeille, cire de carnauba, gomme-laque.

Note à l'intention des diabétiques : la proportion de glucides digestibles est inférieure à 0,01 unité pain par capsule.

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité :** 1 capsule gastrorésistante contient : – MUTAFLOL<sup>®</sup> : biomasse lyophilisée de 2,5 – 25 x 10<sup>9</sup> bactéries viables *E. coli* de souche Nissle 1917 – MUTAFLOL<sup>®</sup> mite : biomasse lyophilisée de 0,5 – 5 x 10<sup>9</sup> bactéries viables *E. coli* de souche Nissle 1917.

**Indications/Possibilités d'emploi :** colite ulcéreuse en phase de rémission. **Posologie :** pour ajuster individuellement la posologie, les médecins disposent des capsules MUTAFLOL<sup>®</sup> mite et des capsules MUTAFLOL<sup>®</sup>. Il faut commencer progressivement avec MUTAFLOL<sup>®</sup> mite ; les schémas suivants ont fait leurs preuves : **adultes et adolescents :** du premier au quatrième jour, 1 capsule de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite par jour ; le cinquième et le sixième jour, 2 capsules de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite une fois par jour. Les jours suivants, 3 capsules de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite une fois par jour. Si 3 capsules de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite par jour sont bien tolérées, on peut ensuite passer à une capsule de MUTAFLOL<sup>®</sup> par jour puis augmenter à deux capsules par jour. **Enfants :** du premier au quatrième jour, une capsule de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite par jour. A partir du 5<sup>ème</sup> jour, 2 capsules de MUTAFLOL<sup>®</sup> mite une fois par jour. **Mode d'emploi :** il faut prendre la dose journalière totale avec un repas, si possible au petit déjeuner, sans croquer les capsules, avec suffisamment de liquide. **Durée d'utilisation :** pour ce qui est de la colite ulcéreuse, le médicament a été utilisé pendant 12 mois dans des études contrôlées. Pour la prévention des récurrences de colite ulcéreuse, il faut prendre MUTAFLOL<sup>®</sup> de façon continue. **Contre-indication :** hypersensibilité à l'un des composants du produit. Après une antibiothérapie, il faut attendre 5 jours avant d'entreprendre le traitement par MUTAFLOL<sup>®</sup>. **Mises en garde et précautions :** s'il apparaît des réactions aiguës d'intolérance, il faut immédiatement arrêter le traitement. **Interactions :** des études menées *in vitro* montrent que les antibiotiques et sulfamides actifs contre les bactéries Gram(-) peuvent diminuer l'efficacité de MUTAFLOL<sup>®</sup>. **Grossesse et allaitement :** la souche Nissle 1917 de *E. coli* est un occupant physiologique du côlon humain et n'est pas résorbée. La souche Nissle 1917 de *E. coli* est utilisée depuis 1917 pour le traitement des maladies intestinales fonctionnelles et inflammatoires chroniques. A ce jour, on n'a jamais constaté d'effets tératogènes. En outre, les études cliniques ont montré une bonne tolérance de MUTAFLOL<sup>®</sup> chez les prématurés et nouveaux-nés. Il n'y a donc pas lieu de s'attendre à des effets sur la grossesse ou l'allaitement. MUTAFLOL<sup>®</sup> peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. **Effet sur l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machines :** MUTAFLOL<sup>®</sup> n'a aucune influence sur l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines. **Effets indésirables :** *effets secondaires gastro-intestinaux :* il survient parfois des ballonnements qui disparaissent le plus souvent après réduction de la dose. Sinon, on peut essayer de fractionner la dose journalière en plusieurs prises. Très rarement, on a signalé des modifications de la consistance des selles ou de la fréquence des selles, des douleurs abdominales, des borborygmes, un météorisme, des nausées ou des vomissements. *Effets secondaires cutanés :* dans de très rares cas, on a observé des efflorescences telles que des érythèmes ou des desquamations cutanées. *Effets secondaires sur le système nerveux central :* dans de très rares cas, on a observé des maux de tête. **Surdosage :** aucun cas de surdosage n'a été signalé. **Modalités particulières de conservation :** conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). **Présentations avec mention de la catégorie de vente :** MUTAFLOL<sup>®</sup> mite : tubes de 20 capsules ; MUTAFLOL<sup>®</sup> : tubes de 20 et 100 capsules. Catégorie de dispensation : B.

**Titulaire de l'autorisation :** Emonta GmbH, CH-4153 Reinach