

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 4 novembre 2020

Par **Marie-Lys Victoria BEY**

Née le 14 décembre 1989 à Dax

Situations de délivrance de probiotiques en pharmacie dans la patientèle de médecine générale en Corrèze

Thèse dirigée par le Dr Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER Présidente du Jury

Mme le Docteur Karen RUDELLE Juge et Directrice de thèse

M. le Professeur Daniel BUCHON Juge

M. le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD Juge





Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 4 novembre 2020

Par **Marie-Lys Victoria BEY**

Née le 14 décembre 1989 à Dax

**Situations de délivrance de probiotiques en pharmacie dans la patientèle de
médecine générale en Corrèze**

Thèse dirigée par le Dr Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER Présidente du Jury

Mme le Docteur Karen RUDELLE Juge et Directrice de thèse

M. le Professeur Daniel BUCHON Juge

M. le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} octobre 2019

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VERNEROLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOThERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BEN AHMED Sabrina

CHIRURGIE VASCULAIRE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE PATHOLOGIE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LERAT Justine

O.R.L.

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2022)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2021

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2020

TREVES Richard du 01-09-2019 au 31-08-2021

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2020

VIROT Patrice du 01.09.2019 au 31.08.2020

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIAH Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOETHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOETHERAPIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
-----------------------------	--

*Que ton aliment soit ta seule médecine !
Guérir est une question de temps, mais c'est aussi parfois une question d'opportunité.*

Hippocrate

Our bodies are our gardens, and our wills are our gardeners.

William Shakespeare

Remerciements

À Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER, Professeur Universitaire de médecine générale à la faculté de médecine de Limoges et médecin généraliste à Limoges.

Merci pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence de mon jury. Je souhaitais également vous remercier pour votre investissement auprès des internes en médecine générale. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Daniel BUCHON, Professeur Universitaire de médecine générale à la faculté de médecine de Limoges et médecin généraliste à Bugeat.

Je tenais à vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en ayant accepté de siéger à mon jury de thèse. Je tenais également à vous remercier pour l'engagement dont vous avez fait preuve durant toutes ces années envers les internes en médecine générale. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD, Maître de Conférence Universitaire à la faculté de médecine et de pharmacie de Limoges et Praticien Hospitalier en Pharmacologie Fondamentale.

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger à mon jury de thèse. J'apprécie tout particulièrement l'intérêt que vous avez porté à mon travail, tout à fait représentatif du soutien important de vos confrères à la réalisation de cette thèse. Soyez assuré de ma grande considération et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Karen RUDELLE, médecin généraliste à Saint Yrieix la Perche.

Je te remercie d'avoir accepté la direction de mon travail de thèse. Je te remercie pour ta patience, ton écoute et tes précieux conseils. Sans ton aide, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Je tenais à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

À mes parents, **Christophe et Marielle**, qui m'ont apporté un soutien indéfectible durant toutes ces années. Merci d'avoir su m'épauler et me conseiller dans des décisions parfois difficiles. Bien sûr, cela n'a pas toujours été évident, mais avoir votre confiance comme pilier sur lequel me reposer m'a donné la force de toujours continuer à avancer, me conduisant là où je suis aujourd'hui. Cette thèse, marque une étape clé dans ma vie, et c'est à vous que je le dois. Un merci tout particulier à toi, Papa, pour toutes ces heures de débat, de rédaction et de relectures qui ont permis ce travail. Et à toi, Maman, pour ta patience pendant ces moments.

À mon frère, **Pierre-Clément**, merci pour tout. Depuis notre enfance, tu as toujours été là pour m'embêter mais aussi pour me soutenir (ça va de pair, je crois). Sans toi, je ne sais pas si cette journée aurait été possible. Tu as su m'épauler alors que je ne savais plus quelle direction prendre, et tu m'as transmis ta détermination. Merci pour tous ces moments magiques de révisions tard dans la nuit, entremêlés de fou-rires. De t'avoir comme frère est une de mes grandes richesses.

À **Florian**, ma moitié, merci de m'avoir supporté durant ce travail de rédaction. Ton soutien constant et ta grande patience sont toujours un réconfort. Je te remercie pour tes relectures avec un œil nouveau, mais aussi pour ton avis souvent très juste sur les difficultés rencontrées dans ma pratique quotidienne. Tu es la plus belle rencontre de mes années d'internat en Limousin. Ce chemin parcouru ensemble n'est que le début, de nouvelles contrées nous attendent.

Merci à mes grands-parents, **André, Josette et Fafa**, pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années d'études.

Une pensée particulière pour **Yvonne, Jeanne, Bernard, Michel, Brigitte, George et Daniel**. De là où vous êtes, j'espère partager ce moment particulier avec vous.

A mon ami de longue date, **Rafaël**. Merci d'avoir toujours cru en moi, même après les échecs. Je te remercie d'être resté présent, malgré l'éloignement.

A **Marine**, ma « belle-sœur ». Merci pour ton implication dans ce travail de thèse, en particulier pour ton intérêt constant et ta relecture efficace tant sur le fond que sur la forme. Tu es maintenant bien rodée pour ton mémoire ! C'est certain, tu seras une excellente infirmière.

A **tous mes amis et professeurs de Roumanie**, qui ont fait de mon parcours atypique une richesse. Merci d'avoir été un soutien pendant toutes ces années parfois compliquées, et surtout pour tous ces instants mémorables. Un clin d'œil en particulier à Sarah, Florence, Naeem, Mo, Bode et Yann.

Au “BITES”, mes co-internes de Tulle devenus de véritables amis : Marion, Vincent, Armand, Marie, Florence, Caroline, Solène, Pierre, Thomas, Romain et Florent. Merci d’avoir fait de ces années d’internat un moment inoubliable et très riche en émotions : du jacuzzi de l’internat à nos weekends retrouvailles.

Armand, je te remercie pour nos soirées films, tisanes et discussions à l’internat Poincaré, mais également pour ton amitié sans faille.

Marion et Vincent, je vous remercie pour votre soutien et votre présence au quotidien, durant nos premiers pas de remplaçants en Corrèze. Il me tarde que le confinement se termine et que les barbecues reprennent pour se retrouver.

A **Sophie**, ma co-interne et mon amie. Merci d’avoir été là pendant ce premier semestre compliqué, puis tout au long de ces années d’internat. Merci pour nos soirées partagées dans différents internats. Un clin d’œil à la “outlaw” qui est en toi. Ta détermination est admirable, et ton dévouement est sans limite.

A **Paul**, mon co-interne et ami. Je sais que mon goût pour les vacances t’exaspère, mais merci d’apprécier mon rire et mon accent. Merci pour les gardes d’USIC à Guéret !

Aux docteurs Joëlle CHAZELAS et Jean-Marie CHAUMEIL, merci pour votre gentillesse et votre transmission de savoirs. Chacun à votre manière, vous m’avez fait découvrir la médecine générale. A votre contact, j’ai pu faire mes premières armes et grandir. Mais surtout, vous m’avez transmis votre amour pour ce métier.

Au docteur Julie BLANCHER-PROUZERGUE, ma tutrice. Je te remercie pour ta présence rassurante tout au long de mes années d’internat. Merci également pour ta disponibilité et ta patience.

A toutes les personnes avec qui j’ai eu l’honneur de travailler durant l’ensemble de ma formation, et tout particulièrement au sein du CH de Tulle. Vous m’avez aidé à progresser à la fois en tant que médecin, mais également en tant que personne. Je vous en remercie.

A tous mes autres co-internes, merci pour votre soutien tout au long de l’internat, que ce soit lors des stages ou lors des moments de convivialité.

A ceux que j’ai pu oublier. Je remercie toutes celles et ceux qui m’ont permis d’arriver à cette soutenance.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers	4
Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique.....	9
Remerciements.....	13
Droits d’auteurs.....	17
Table des matières	18
Table des illustrations	20
Table des tableaux.....	21
Table des abréviations.....	22
Introduction	24
PARTIE 1 : Généralités.....	25
I. Le microbiote	26
I.1. Définition	26
I.2. Établissement de la flore intestinale.....	27
I.3. Composants du microbiote intestinal	29
I.4. Rôle physiologique et fonctions.....	30
I.5. Notion de dysbiose.....	32
II. Les probiotiques.....	34
II.1. Historique	34
II.2. Définitions et description : probiotique, prébiotique, symbiotique	34
II.3. Mécanismes d’action des probiotiques : cas de l’appareil digestif	37
II.4. Critères de reconnaissance des souches probiotiques.....	37
II.5. Les probiotiques dans l’alimentation	37
III. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé	38
IV. Statut juridique des probiotiques	39
V. Utilisation globale des probiotiques et précautions d’emploi.....	42
VI. La question de recherche : probiotiques en médecine générale.....	43
PARTIE 2 : Matériels et méthode	44
1. Type d’étude	44
2. Méthode utilisée	44
a) Élaboration du questionnaire : facteurs analysés.....	45
b) Mise en place du questionnaire.....	46
c) Critères d’inclusion et de sélection des patients.....	46
3. La réalisation.....	46
a) Recrutement des pharmacies	46
b) Bilan à 1 mois puis prolongation à 2 mois.....	47
c) Récupération des questionnaires	47
4. Autres matériels et ressources utilisés.....	47
PARTIE 3 : Résultats	48
1. Questionnaires collectés et pharmacies recrutées	48
2. Caractéristiques de l’échantillon	50
3. Modalités de délivrance des probiotiques	52
4. Motifs de délivrance des probiotiques.....	53
5. Le coût des probiotiques est-il un frein ?	58
6. Explications par le médecin généraliste sur les probiotiques.....	59
7. Adhésion des patients à l’utilisation de probiotiques.....	60
8. Probiotiques délivrés en pharmacie	61
PARTIE 4 : Discussion.....	63
1. Représentativité de l’étude.....	63

2. Forces et limites de l'étude	64
3. Motifs de délivrance	66
4. Modalités de délivrance	67
5. Comparaison des motifs de délivrance	68
6. Délivrance des probiotiques à la demande du patient	69
7. Adhésion à l'utilisation des probiotiques	71
8. Explications par le médecin généraliste.....	72
9. Probiotiques délivrés en pharmacies et prescrits par le MG.....	76
Conclusion	77
Références bibliographiques	79
Annexes	86
Annexe 1. Mécanismes d'action des probiotiques : cas de l'appareil digestif.....	87
Annexe 2. Mécanismes d'action des probiotiques sur la flore intestinale.....	89
Annexe 3. Critères de reconnaissance des souches probiotiques.....	90
Annexe 4. Les probiotiques dans l'alimentation.....	91
Annexe 5. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé.....	92
Annexe 6. Études cliniques en cours sur la modulation thérapeutique du microbiote intestinal chez des patients avec une NAFLD (48).....	109
Annexe 7. Première et deuxième pages du questionnaire de l'étude.....	110
Annexe 8. Nom commercial des probiotiques délivrés en officine et souches bactériennes les composant.....	112
Annexe 9. Unités urbaines en Corrèze, selon l'INSEE.....	113
Annexe 10. Répartition de la population par tranches d'âge en Corrèze, selon l'INSEE.....	120
Serment d'Hippocrate	122

Table des illustrations

Figure 1 : Le microbiote intestinal tout au long de la vie,.....	28
Figure 2 : Colonisation bactérienne du tractus digestif (10)	29
Figure 3 : Axe de communication microbiote intestinal – cerveau (17)	31
Figure 4 : Dysbiose, de la simple dérégulation à la pathologie.	32
Figure 5 : Facteurs exogènes de la dysbiose.	33
Figure 6 : Symbiotique, association de pro- et pré- biotique.	36
Figure 7 : Les bénéfices des probiotiques.	38
Figure 8 : De la culture bactérienne aux compléments alimentaires ou médicaments (91). .	40
Figure 9 : Origine géographique des questionnaires collectés	49
Figure 10 : Genre de la population étudiée	50
Figure 11 : Age de la population étudiée (nombre de personnes selon les tranches d'âge).	51
Figure 12 : Modalités de délivrance des probiotiques en officine	52
Figure 13 : Motifs de délivrance des probiotiques	53
Figure 14 : Motifs de délivrance sur prescription ou recommandation du médecin généraliste	54
Figure 15 : Motifs de délivrance sur recommandation du pharmacien	55
Figure 16 : Motifs de délivrance à la demande du patient	56
Figure 17 : Prévention de la flore intestinale et stimulation du système immunitaire à la demande du patient selon le genre	57
Figure 18 : « Le coût des probiotiques vous semble-t-il un frein ? »	58
Figure 19 : Modalités de délivrance des patients pour qui le coût des probiotiques est un frein	58
Figure 20 : Explications données par le médecin généraliste sur le rôle des probiotiques prescrits ou conseillés.....	59
Figure 21 : Adhésion des patients à la prise de probiotiques	60
Figure 22 : Règle mnémotechnique des critères à appréhender avant de prescrire des probiotiques, selon nous.	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales souches de micro-organismes probiotiques, (29–33).	35
Tableau 2 : Nombre de questionnaires total remplis selon les pharmacies participantes	48
Tableau 3 : Nom commercial des probiotiques délivrés en officine, sur prescription médicale, et souches bactériennes les composant.....	62

Table des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-vitamine K
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CT	Cholestérol Total
DA	Dermatite Atopique
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA	Food and Drug Administration
GIT	Tractus gastro-intestinal
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol
HPV	Human Papilloma Virus
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IVRS	Infections Virales Respiratoires Supérieures
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterol
MG	Médecin Généraliste
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NAFLD	Stéatose hépatique non-alcoolique
NCBI	National Center of Biotechnology Information
NACO	Nouveaux Anti-Coagulants Oraux
OMA	Otite moyenne aigue
OMC	Otite moyenne chronique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
SNC	Système Nerveux Central
ST	Streptococcus thermophilus

TFI	Troubles Fonctionnels Intestinaux
TG	Triglycérides
UFC	Unité Formant Colonie (ou CFU)
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et on a vite présumé qu'il existait une véritable symbiose entre notre organisme et ces derniers. Mais, jusqu'à récemment, les moyens techniques permettant d'étudier les détails de cette interaction étaient limités : seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote pouvait être cultivée in vitro.

La mise au point des techniques de séquençage haut débit du matériel génétique a donné un nouvel élan à cette recherche et il existe aujourd'hui un réel engouement de la recherche pour décrire la nature des interactions hôte-microbiote, celles des micro-organismes entre eux, et leur incidence en matière de santé.

Ainsi, le rôle du microbiote intestinal est de mieux en mieux connu. On sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. En conséquence, la dysbiose, c'est-à-dire l'altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale, est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles sous-tendues par des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires. Cette thématique est devenue centrale pour la recherche biologique et médicale.

A l'instar de l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque individu : il est unique sur le plan qualitatif et quantitatif.

Les maladies déclenchées ou entretenues par une dysbiose pourraient être soignées entre autres par l'apport de probiotiques, composants alimentaires non digestibles, utiles à la croissance ou à l'activité de certaines populations bactériennes. Cela nous ouvre des perspectives de prévention ou de traitement inédites des maladies largement sous-estimées jusqu'à la publication de travaux décisifs lors de ces cinq dernières années.

Les chercheurs commencent seulement à prendre véritablement la mesure du rôle de notre microbiote, ces innombrables micro-organismes qui vivent sur et dans notre corps, et des effets bénéfiques des probiotiques sur celui-ci et donc sur notre santé.

Dans le cadre de notre approche de la médecine générale, il nous paraissait intéressant de mieux comprendre le rôle et le fonctionnement des probiotiques sur l'organisme, mais aussi leurs utilisations au quotidien dans notre pratique.

C'est ainsi que nous avons voulu comprendre les situations de prescriptions de probiotiques par les médecins généralistes en soins primaires. Nous avons donc mené une enquête de terrain en regard de ces pratiques afin de tenter d'avoir une vision exhaustive de l'utilisation des probiotiques tant coté praticien que coté patient.

Nous nous proposons donc de répondre à la question : quelles sont les situations de délivrance de probiotiques en pharmacie dans la patientèle de médecine générale en Corrèze ?

PARTIE 1 : Généralités

I. Le microbiote

I.1. Définition

Le corps humain est colonisé par des micro-organismes dans toute sa surface. Le microbiote ou flore commensale correspond donc à l'ensemble des micro-organismes qui vivent au contact du revêtement cutanéomuqueux d'un hôte sans entraîner de désordre.

La flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de notre organisme, chez tout individu, mais chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et quantité différentes. On distingue quatre flores principales : cutanée, respiratoire haute, génitale, et digestive (1).

Le tractus gastro-intestinal (GIT), avec plus de 70 % de tous les microorganismes du corps humain, est l'organe le plus colonisé. L'ensemble des gènes composant ce microbiote est appelé microbiome, celui-ci étant analogue au génome humain (2). En effet, le développement de méthodes avancées de séquençage et d'hybridation d'ADN, qui dépassent largement les anciennes techniques de culture, a permis une analyse biomoléculaire de la composition et des fonctions du microbiote.

Le GIT est un écosystème complexe comprenant 10^{14} micro-organismes, soit dix fois plus que le nombre de cellules constituant l'organisme humain. Les bactéries représentent 99 % du microbiote, il y a entre 800 et 1000 espèces, dont quatre phylas dominants (*Bacteroidetes* et *Firmicutes* les plus représentées, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*).

La diversité microbienne de l'intestin humain est le résultat d'une coévolution entre les communautés microbiennes et leurs hôtes bien que les facteurs environnementaux influencent fortement leur composition (3).

Récemment, la découverte du microbiote urinaire ouvre un tout nouveau champ de recherches scientifiques. Moins étudié que le microbiote intestinal, le microbiote urinaire est, de fait, moins connu : tout juste sait-on qu'il est moins riche et moins varié. Les études en cours pourraient conduire à de nouveaux moyens de prévention ou de traitement des troubles urinaires (4).

Dans le cadre de notre recherche, nous allons plus spécifiquement nous concentrer sur l'écosystème digestif. En effet, ce dernier est de loin le plus largement décrit dans la littérature scientifique, et semble également pouvoir agir à différents niveaux à travers de nombreux mécanismes avec un impact objectivé sur l'état du patient. C'est une ressource supplémentaire à intégrer dans la pratique clinique quotidienne de médecine générale.

I.2. Établissement de la flore intestinale

Le microbiote se met en place dès la naissance selon le génotype de l'hôte et de son environnement. Sa composition serait déterminée dès le départ par notre génétique. Le génotype déterminerait la susceptibilité de l'individu face à certaines familles de bactéries et favoriserait leur colonisation ou pas, mais il ne peut pas à lui seul conditionner les modifications de la composition de la flore (5).

À la naissance, l'intestin est colonisé, dès la rupture des membranes, par le microbiote vaginal et intestinal de la mère ou par la peau et l'environnement chez les nourrissons nés par césarienne. Le développement du microbiote intestinal au cours de la première année de vie est parallèle à celui de la mère mais influencé par l'environnement. Dès que l'alimentation commence à se diversifier, la différence entre les enfants nourris au sein et celle des enfants nourris avec des laits infantiles s'estompe. Un équilibre va s'installer entre les bactéries et l'hôte. Ainsi, le microbiote mature est établi à la fin de la troisième année de vie où il atteint une complexité adulte et aboutit à un état d'équilibre. Puis, il reste relativement constant jusqu'à l'âge adulte et s'appauvrit avec le vieillissement (6).

La flore va varier au cours du temps en fonction de l'alimentation, de l'environnement, de l'âge, du stress, et de l'état de santé (antibiothérapie, laxatifs, contraceptifs, rayons X, chimiothérapie, ...).

Cependant, même si la flore varie, elle reste en équilibre avec l'organisme dans son ensemble et semble stable chez un individu sain.

Elle peut être très variable d'un individu à l'autre. En effet, chaque individu a son propre microbiote, c'est en quelque sorte sa carte d'identité. Un tiers des bactéries du microbiote intestinal sont communes à tous les individus et deux tiers sont propres à chacun.

Avec le vieillissement, nous observons :

- une diminution des sécrétions digestives en général et une hypochlorhydrie stomacale en particulier, ce qui réduit les processus de digestions chimiques et enzymatiques, donc l'absorption des nutriments,
- un ralentissement du transit est observé chez les personnes âgées, en relation avec une diminution de la motilité du tractus digestif,
- un changement des habitudes alimentaires, plus ou moins présent selon les individus: altération de l'odorat et du goût, isolement social, fatigue accrue, régime adapté à certaines pathologies liées à l'âge (diabète, HTA, hypercholestérolémie), difficultés à mâcher et à déglutir, etc.

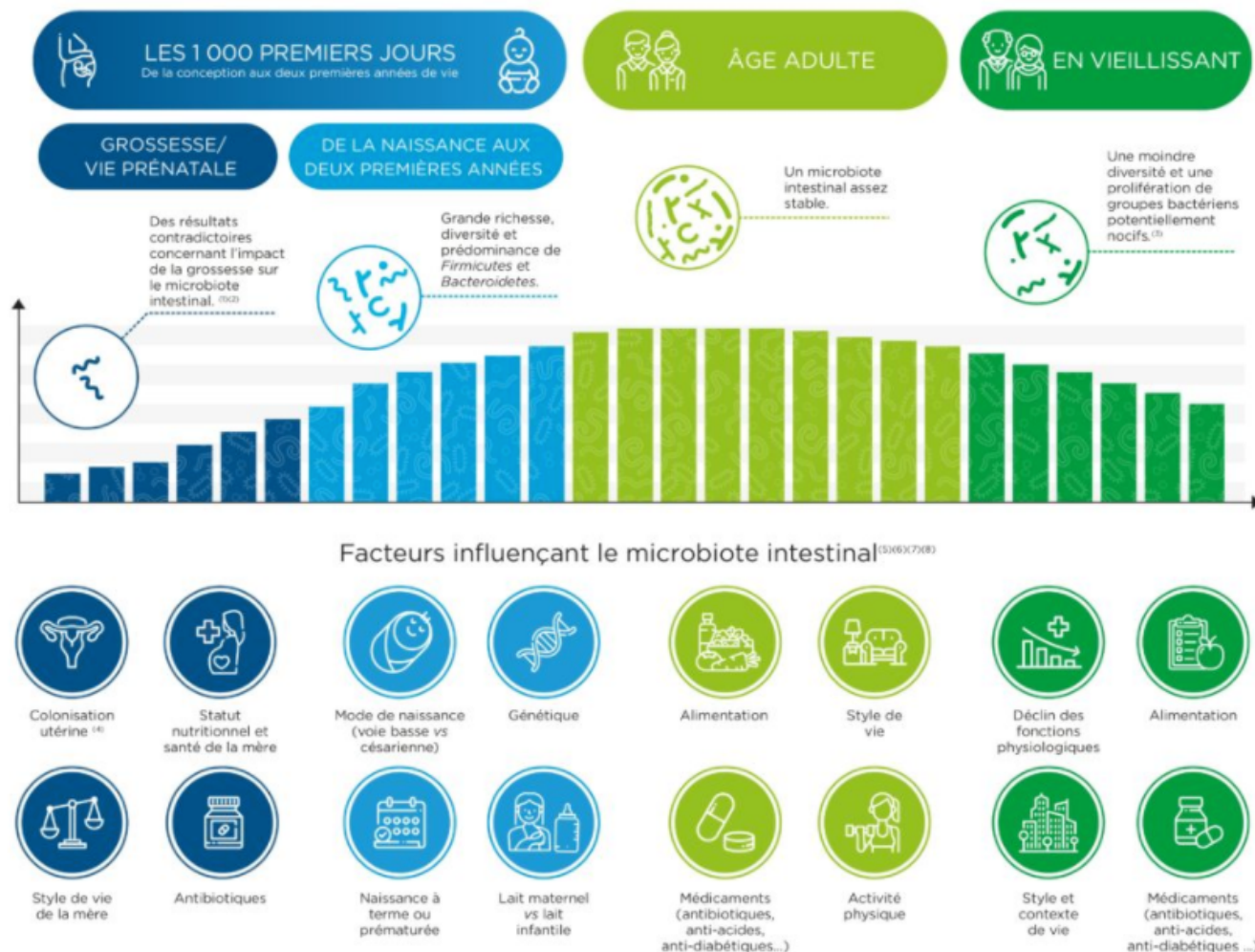


Figure 1 : Le microbiote intestinal tout au long de la vie, d'après gutmicrobiotaforhealth.com.

L'ensemble de ces modifications du tractus digestif exerce un impact sur le microbiote intestinal. Les personnes âgées ont aussi un risque plus élevé d'hospitalisation et d'antibiothérapie par rapport aux jeunes adultes, deux facteurs de modification de la flore bien connus. Globalement, la plupart des études ont décrit une réduction du nombre et de la diversité des bifidobactéries et une augmentation des bactéries de type anaérobie facultative, tout particulièrement les entérobactéries (5,7,8).

Aux perturbations du transit et de la digestion liées à l'âge, vient s'ajouter le concept de dysbiose liée à l'âge, conséquence de deux phénomènes étroitement liés : l'immuno-sénescence et « *inflammaging* ». Avec le vieillissement, le système immunitaire devient moins tolérant aux bactéries commensales du tube digestif, ce qui induit une dysbiose en faveur de bactéries plutôt pro-inflammatoires, faisant le lit d'une inflammation de bas grade. Cela entraîne une excrétion moindre de bactéries et donc une augmentation de la charge bactérienne (9).

I.3. Composants du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal a été le plus amplement étudié, peut-être parce que ce tractus représente la plus grande surface d'échange de notre corps. Il est aussi le plus colonisé, avec à lui seul une population de bactéries issues de plusieurs centaines d'espèces différentes. En poids, cela représente entre 1,5 et 2kg, ce qui est comparable au poids d'un cerveau adulte (10).

Du fait de l'accès difficile à certaines parties du tractus digestif, et de la très grande complexité de la flore digestive, cette dernière n'est pas encore totalement découverte. Cependant, les chercheurs ont déterminé les bactéries principales et un ordre de grandeur des quantités présentes dans les différentes régions du tractus digestif. Plus on avance vers le colon, plus le nombre de bactéries présentes augmente (1,5,10–12).

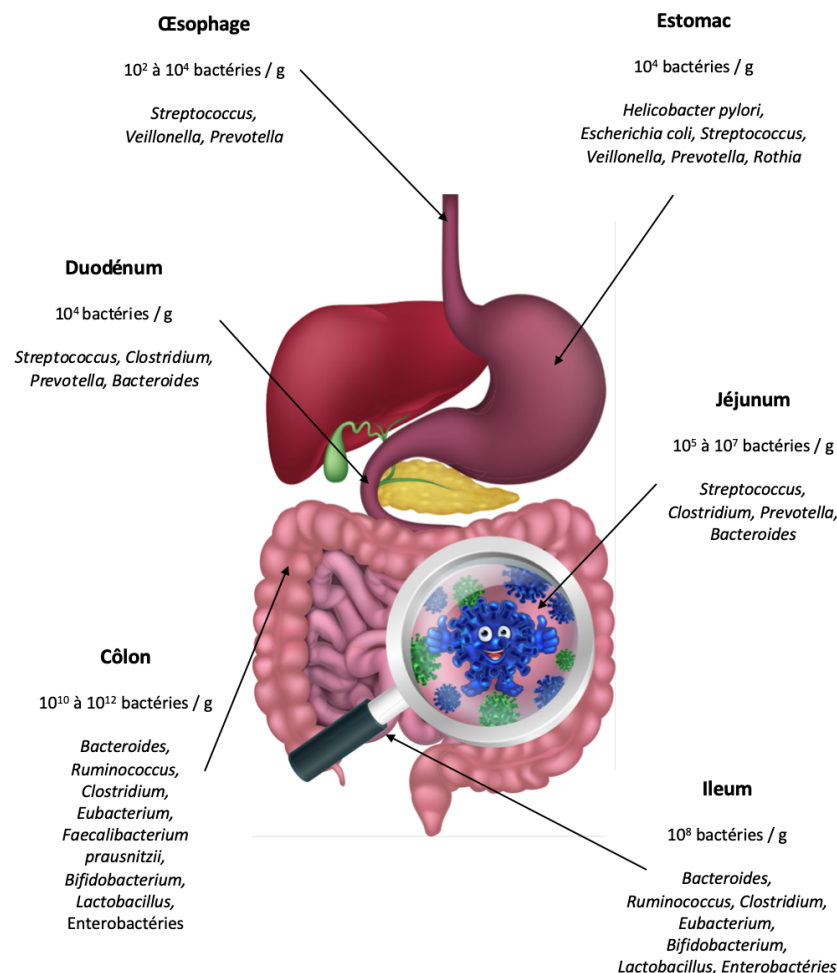


Figure 2 : Colonisation bactérienne du tractus digestif (10)

I.4. Rôle physiologique et fonctions

La flore intestinale, en contact permanent avec l'épithélium colique, exerce de nombreux effets structuraux et métaboliques, ainsi que de nombreuses fonctions physiologiques qui sont, pour la grande majorité, bénéfiques pour l'hôte.

Le microbiote peut être considéré comme un organe à part entière, en raison du très grand nombre de gènes qui le composent et donc de la multiplicité des fonctions physiologiques et par moment des mécanismes pathologiques qui en résultent.

Les principales fonctions du microbiote, réparties en 4 grandes classes, sont :

a) Fonction de protection et de barrière

Dans un premier temps, il existe une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales. De plus, le microbiote joue un rôle majeur dans la défense contre les agents pathogènes. Il induit la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales de l'intestin (dont la bactériocine qui possède des propriétés antibiotiques). Enfin, le microbiote renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales (6,13).

b) Fonction métabolique

Sa principale fonction est la synthèse des acides aminés et des vitamines (K, B1 à B12, acide folique, biotine et acide pantothénique).

Le microbiote permet la digestion des glucides fermentescibles. Il a également un potentiel anti-inflammatoire et antioxydant. Par ailleurs, il joue aussi un rôle dans le métabolisme des protéines, qui sont transformées en acides aminés libres et représentant une source d'azote pour d'autres bactéries. Concernant les lipides, les acides gras et les acides biliaires sont métabolisés à leur tour en petite partie au niveau colique par le microbiote (6,13).

c) Fonction immunitaire

Les connaissances actuelles sur le rôle du microbiote dans l'immunité sont issues de l'étude des souris axéniques (nées et élevées stérilement).

Le microbiote interagit avec les cellules intestinales permettant de maintenir une réponse immunitaire rapide et efficace tout en respectant l'intégrité morphologique et fonctionnelle de l'intestin.

En effet, le microbiote contribue à l'homéostasie immunitaire intestinale qui repose sur l'équilibre entre les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes TH1, TH17 et des cellules de l'immunité innée et les réponses anti-inflammatoires des lymphocytes T régulateurs (T-REG).

D'une part, il joue un rôle dans l'immunité innée en interagissant avec les cellules de Paneth (cellules épithéliales spécialisées de l'intestin grêle). D'autre part, certaines souches du

microbiote ont un effet modulateur sur le système immunitaire du GALT (Tissu lymphoïde associé à l'intestin) en activant les cellules dendritiques et en stimulant les cellules *Natural Killer* (NK).

Par ailleurs, le microbiote peut également réguler l'immunité adaptative. Il stimule les lymphocytes T-REG qui produisent une interleukine immuno-modulatrice, ont une action anti-inflammatoire et peuvent activer d'autres lymphocytes T. Le microbiote joue également un rôle d'adjuvant dans la réponse des Lymphocytes T cytotoxiques présents dans l'épithélium intestinal. D'autre part, le microbiote permet de réguler la production d'immunoglobulines A (IgA) par les lymphocytes B (6,13–15).

d) Fonction neurologique

Plus récemment, il a été suggéré, que le microbiote participerait à la communication entre l'intestin et le cerveau via des voies humorales et neuronales (via le nerf vague (X) pour cette dernière) (16).

Il existe quatre mécanismes d'action (14), comme le décrit la figure ci-dessous :

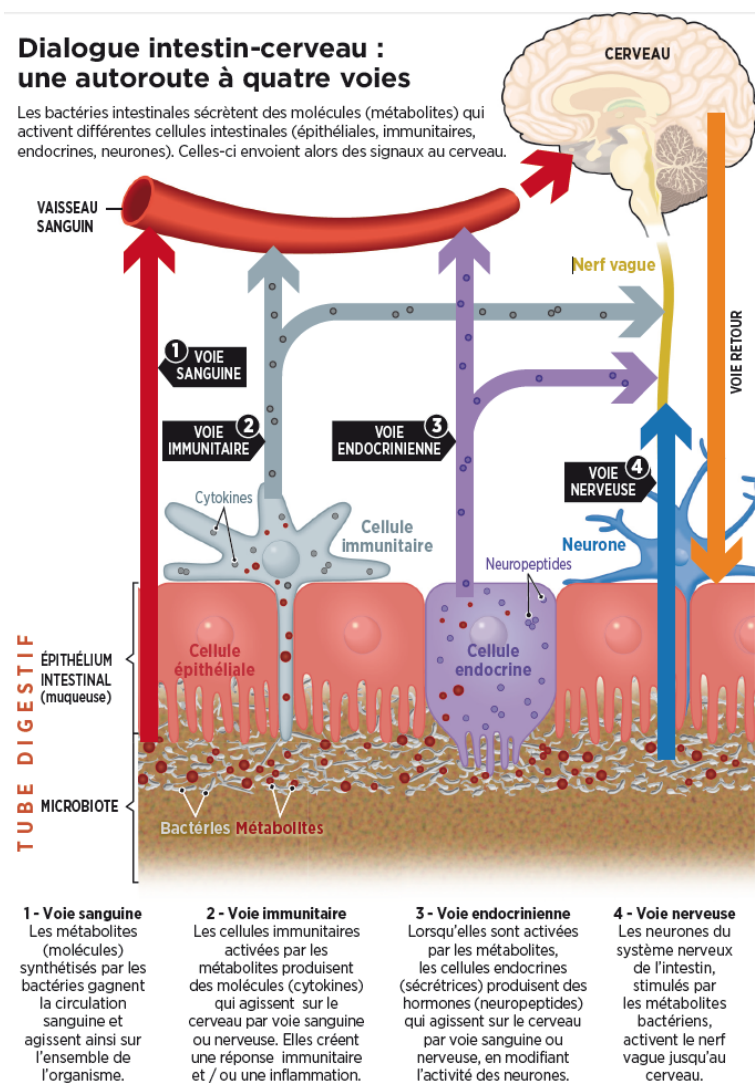


Figure 3 : Axe de communication microbiote intestinal – cerveau (17)

I.5. Notion de dysbiose

Le microbiote intestinal est un écosystème actif, capable de s'auto-entretenir dont l'équilibre reste malheureusement fragile face aux multiples agressions. Un déséquilibre du microbiote s'appelle une dysbiose et correspond à une modification de la composition des populations bactériennes intestinales accompagnée d'une altération qualitative (perte de diversité) et/ou quantitative (perte d'abondance).

Cet état écologique anormal va altérer les relations entre le microbiote et l'hôte. Ces altérations influencent la physiologie de l'hôte pouvant aller de la simple dérégulation à la pathologie ou à l'excès de mécanismes pathogènes dans le microbiote humain.

Nous avons déjà vu qu'une dysbiose naturelle pouvait s'installer au cours du vieillissement. Nonobstant le mécanisme de dysbiose peut intervenir sous la contrainte de plusieurs facteurs et ce à tous les âges.

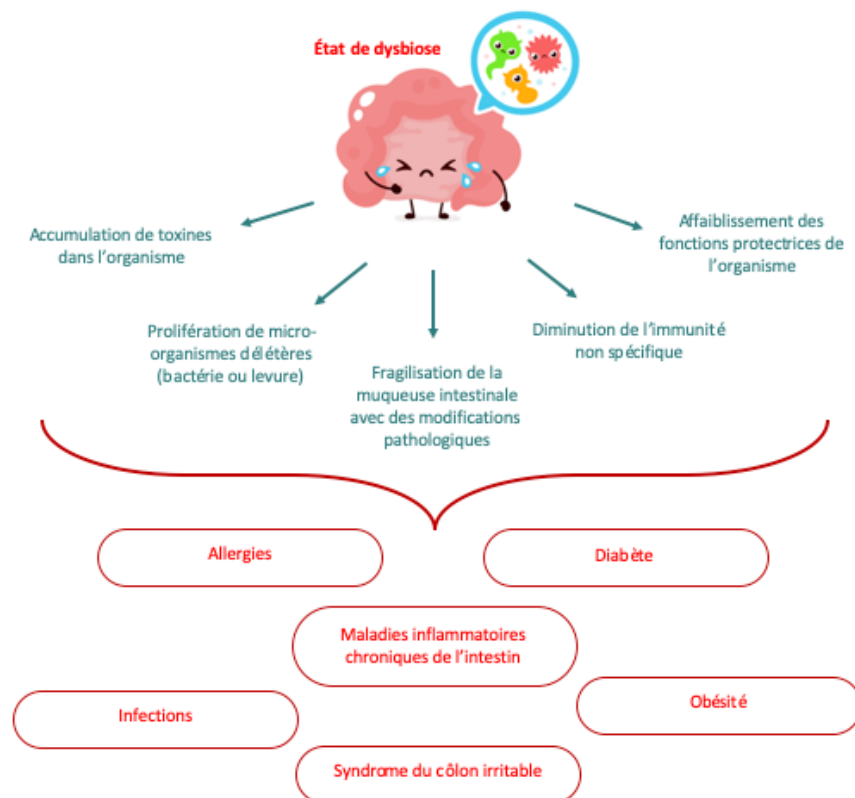


Figure 4 : Dysbiose, de la simple dérégulation à la pathologie.

Cette perte de stabilité génère la plupart du temps la prolifération de micro-organismes délétères (bactéries ou levures tel que *Candida*), et conduit à la fragilisation de la muqueuse intestinale. Or, la muqueuse intestinale est un véritable filtre, qui une fois affaiblie devient extrêmement perméable et peut compromettre la santé de l'hôte.

Dans un certain nombre de pathologies telles que le syndrome du côlon irritable, l'allergie, les maladies inflammatoires chroniques intestinales ou même le diabète, des

remaniements sont observés en termes de composition, structure et d'activité de cet écosystème digestif.

Les causes de dysbiose sont diverses. Beaucoup de facteurs peuvent compromettre cette homéostasie intestinale, parmi lesquels, nous distinguons des facteurs endogènes liés à l'hôte (péristaltisme, pH, sécrétions), liés aux bactéries (adhésion, motilité...), mais aussi les interactions bactériennes (synergie, antagonisme). Pour ce qui est des facteurs exogènes, nous distinguons diverses infections (virales, bactériennes, parasitaires), certains médicaments (dont les antibiotiques), un déficit immunitaire et les pathologies éventuelles associées, le stress psychologique ou physiologique, l'alimentation moderne (sucres rapides, graisses saturées, protéines et absence de fibres), le climat (température), le niveau d'hygiène, et autres addictions (alcool, tabac, autres), ainsi que l'hygiène de vie en général (activité physique, toxines, polluants, additifs alimentaires, ...) (17).

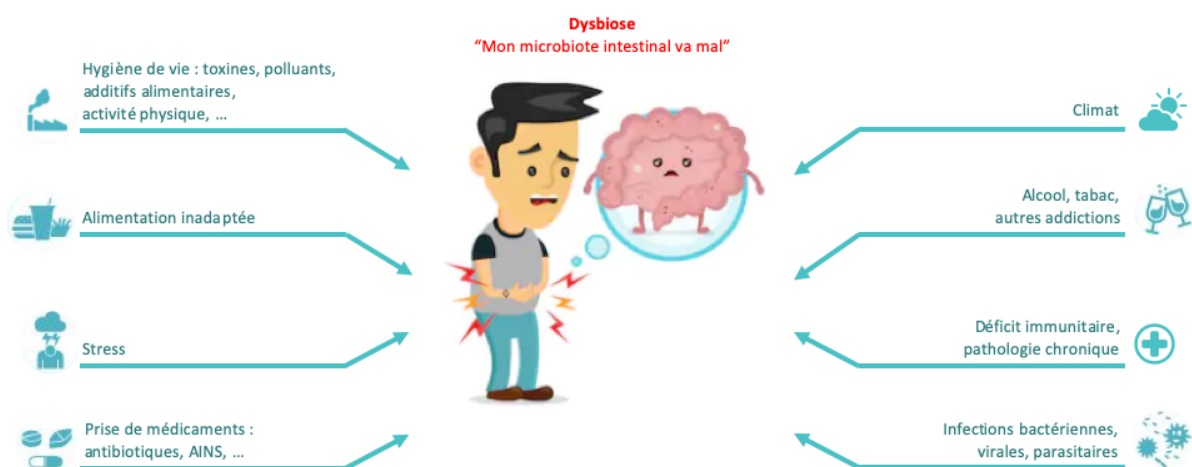


Figure 5 : Facteurs exogènes de la dysbiose.

En effet, l'environnement peut provoquer des changements dans la composition du microbiote en influençant les activités métaboliques et immunologiques de celui-ci. Chez les hôtes génétiquement susceptibles, lorsque ce partenariat est altéré, nous avons un risque important de développer des maladies chroniques (14).

Le microbiote dit « déviant » est alors un terrain favorable à la prolifération de micro-organismes opportunistes déstabilisant la santé et le bien-être de l'individu (13,18–21).

De fait, le mode de vie occidental moderne et particulièrement urbain est considéré comme possédant intrinsèquement des facteurs déclenchant de la dysbiose.

A titre d'exemple, la combinaison d'une diversité microbienne réduite et d'une exposition précoce aux antigènes au cours de la vie peut conduire à un système immunitaire qui réagit de manière excessive, prédisposant à des maladies auto-immunes et allergiques.

En effet, la dysbiose intestinale est également associée à des pathologies auto-inflammatoires telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, les troubles métaboliques (obésité, diabète de type 2) et même certains troubles neurologiques (3).

II. Les probiotiques

II.1. Historique

Presque toutes les civilisations ont développé une sorte de fermentation alimentaire. Les archéologues ont trouvé des preuves pour la production d'une boisson fermentée dès 7000 avant J-C. dans le village néolithique. En Mésopotamie, les sumériens, premier peuple à développer l'élevage en 3500 avant J-C. vantaient les bienfaits du fromage (22).

Au cours du siècle dernier, les progrès constants de la science et de l'industrie alimentaire ont contribué à la fondation des connaissances dans les domaines des microbes bénéfiques, des bactéries lactiques, des aliments fermentés et des produits alimentaires enrichis en microbes.

Les microbes bénéfiques, et plus particulièrement les probiotiques, ont été décrits initialement par l'immunologiste et microbiologiste russe de l'Institut Pasteur, lauréat du prix Nobel, Elie Metchnikoff en 1907 (22) qui écrivait que « la dépendance des microbes intestinaux à l'égard des aliments permet d'adopter des mesures pour modifier la flore de notre corps et remplacer les microbes nuisibles par des microbes utiles » (23).

Le terme « probiotique » a d'abord été attribué à Lilly et Stillwell en 1965 qui ont proposé ce terme dans le contexte de « microbes qui produisent des substances qui favorisent la croissance d'autres microorganismes ».

Enfin, le Professeur britannique Roy Fuller a décrit quant à lui le concept de probiotique moderne en 1989 en mettant en avant la viabilité des probiotiques et a introduit l'idée qu'ils avaient un effet bénéfique sur l'humain (24–28).

II.2. Définitions et description : probiotique, prébiotique, symbiotique

Étymologiquement, le mot « probiotique » vient du grec « pro » et « bio » qui signifient « en faveur de la vie ».

Une définition formelle des **probiotiques** a été formulée en 2002 conjointement par l'organe consultatif de l'Organisation des Aliments et de l'Agriculture (FAO)¹ et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)².

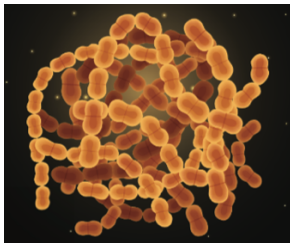
Cette définition indique que les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un avantage pour la santé à l'hôte » (23,26).

¹ Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

² World Health Organization (WHO)

Ce sont principalement des bactéries et des levures présentes dans l'alimentation (les laits fermentés par exemple) ou encore dans les compléments alimentaires sous forme lyophilisée. Parmi les genres bactériens couramment utilisés, on retrouve les bactéries lactiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Enterococcus*), et les bactéries non-lactiques, dont des levures telles que *Saccharomyces boulardii*.

Tableau 1 : Principales souches de micro-organismes probiotiques, (29–33).

Lactic Acid Bacterias			Non LAB
Lactobacillus sp.	Bifidobacterium sp.	Other LAB	
			
<i>Lactobacillus sp.</i>	<i>Bifidobacterium sp.</i>	<i>Streptococcus sp.</i>	<i>Porpionobacterium sp.</i>
<i>L. acidophilus</i> <i>L. amylovorus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. curvatus</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gallinarum</i> ^a <i>L. gasseri</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. lactis</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salvarius</i> <i>L. fermentarium</i>	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>B. thermophilus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> ^a <i>Enterococcus faecium</i> ^a <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoriss</i> <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>dextranicum</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Sporolactobacillus insulinus</i> ^a <i>Strepto. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Clostridium botyricum</i> <i>Escherichia coli</i> (Nissle) <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ^a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>

^a mainly used in animals

Les bactéries sont des micronutriments, c'est à dire des éléments qui ne jouent aucun rôle énergétique direct, mais dont le rôle est fondamental pour le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes.

Tous les probiotiques n'ont pas les mêmes modes d'actions et n'ont pas le même potentiel pour faire un « bon probiotique ». Leur efficacité demeure souche et dose dépendante.

A chaque probiotique correspond une souche mais aussi une espèce et un genre spécifique. Chacune de ces souches présente des caractéristiques qui lui sont propres : son activité métabolique, sa résistance au milieu digestif, sa capacité d'adhérence aux cellules épithéliales mais aussi la composition de sa paroi, son génome...

Ainsi les propriétés des probiotiques sont donc souche-spécifiques : les effets observés avec une souche donnée ne peuvent être extrapolés à une autre.

Il n'existe pas de probiotique universel : à chaque souche correspond un site d'action et une indication donnée (34,35).

L'aspect dose dépendance fait référence à une dose seuil minimale nécessaire pour obtenir l'efficacité souhaitée.

Ces deux aspects, souche et dose dépendances, complexifient l'utilisation des probiotiques car ils sont intrinsèquement liés au microbiote du patient en termes de correspondance de souche et de seuil d'efficacité.

Les probiotiques doivent bien être différenciés des prébiotiques ou encore des symbiotiques.

En effet, les **prébiotiques** ne sont pas considérés comme des micro-organismes. Ce sont en réalité de simples molécules non digestibles issues des aliments capables d'attiser la croissance et l'activité de certaines souches bactériennes intestinales.

En tant que sucres essentiellement, ils représentent donc une source d'énergie non négligeable pour les micro-organismes constitutifs de la flore intestinale et pour les probiotiques. Ils sont généralement retrouvés en très grand nombre dans l'alimentation.

Dans certains cas, un probiotique peut être associé simultanément à son substrat de type prébiotique spécifique : le mélange ainsi constitué est appelé **symbiotique**. Exemple : une suspension constituée de fructo-oligosaccharides et de *Bifidobacterium*. Le but de cette préparation est d'assurer avant tout la survie et la persistance du probiotique dans l'environnement digestif grâce à l'utilisation du prébiotique mis à sa disposition (34–36).

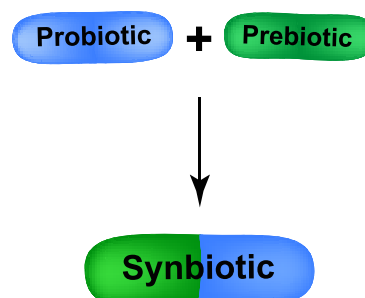


Figure 6 : Symbiotique, association de pro- et pré- biotique.

II.3. Mécanismes d'action des probiotiques : cas de l'appareil digestif

Les probiotiques influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des micro-organismes potentiellement pathogènes (annexe 1).

A l'instar du microbiote, les probiotiques exercent leurs effets bénéfiques par trois mécanismes, avec des différences importantes observées entre les souches probiotiques (37) :

- **l'amélioration de la digestion intestinale** par augmentation de la motricité intestinale et diminution du transit intra-luminal,
- **l'immuno-modulation** par stimulation de l'immunité innée et adaptative,
- **l'effet-barrière** par modulation du microbiote intestinal et renforcement de l'obstacle fonctionnel épithélial, qui amène à la création d'un environnement défavorable aux pathogènes de manière générale.

Les mécanismes d'action au niveau digestif sont synthétisés dans l'annexe 2 (23,26,33,38).

II.4. Critères de reconnaissance des souches probiotiques

Un produit reconnu comme probiotique doit donc présenter un certain nombre de caractéristiques qui permettent une identification précise de la souche et un encadrement de son utilisation.

Pour ce faire, il doit répondre à 6 critères distincts avant sa commercialisation (23,26,29,39) :

- l'identification de la souche, de l'espèce et du genre ;
- l'innocuité totale pour l'homme ;
- la nécessité d'attachement et d'interaction avec les cellules de la muqueuse digestive ;
- la stabilité de fabrication, du stockage jusqu'à l'ingestion des probiotiques ;
- la résistance aux conditions gastro-intestinales ;
- la capacité d'induire un bénéfice pour l'hôte.

La problématique majeure en regard des critères de reconnaissance des probiotiques repose sur le fait que la moitié des caractéristiques d'inclusion sont discutables, car laboratoire-dépendante en termes de qualité et de quantité.

II.5. Les probiotiques dans l'alimentation

De nombreux aliments couramment consommés contiennent également des bactéries vivantes considérées comme bénéfiques pour la santé et pourraient être considérés comme probiotiques (annexe 4).

III. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé

De nombreuses études ont été menées dans le domaine de la compréhension des effets des probiotiques. Ces études concernent de nombreux domaines d'application (annexe 5):

- la stimulation du système immunitaire (40-43),
- la diminution des allergies (33, 44-46),
- un rôle dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (33),
- la réduction des diarrhées (33),
- la réduction des troubles fonctionnels digestifs (TFI) (47),
- un rôle dans la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) (48,49),
- une action complémentaire du traitement d'infection à *Helicobacter Pylori* (33),
- le traitement et la prévention de la colique du nourrisson (50-60),
- la prévention de la dénutrition (61-64),
- la diminution du cholestérol (44, 64-69),
- la diminution de la pression artérielle (70-72),
- l'amélioration du diabète (73,74),
- la diminution des infections des voies aériennes supérieures (75-79),
- un rôle dans la pratique gynécologique (33,80),
- un rôle dans la pratiques dermatologique (80-82),
- la diminution des effets secondaires du traitement du VIH et pistes dans le ralentissement du développement de la maladie (44, 83-86),
- la diminution des risques de cancer (44, 87),
- un rôle dans le cadre de la neuropsychiatrie (21, 88, 89).



Figure 7 : Les bénéfices des probiotiques.

IV. Statut juridique des probiotiques

Commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, la définition du médicament par le code de la Santé publique (article L.5111-1) correspond à : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (90).

Cependant, le statut des probiotiques diffère d'un pays à l'autre au sein de l'Union.

En effet, la réglementation n'est pas harmonisée pour les probiotiques, ce qui rend le dossier très complexe.

La France, l'Italie, l'Angleterre, la Belgique font entrer les probiotiques dans la catégorie des compléments alimentaires, si aucune allégation thérapeutique n'est faite sur l'emballage.

Selon la définition donnée par le décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ce sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Seuls ou combinés, ils sont commercialisés sous forme de doses, destinés à être pris en unités mesurées de faible quantité.

Les médicaments peuvent prétendre être efficaces dans le traitement ou l'atténuation des maladies, tandis que les aliments, les additifs alimentaires et les compléments alimentaires ne peuvent faire que des allégations générales relatives à la santé (12).

D'autres allégations peuvent être relevées :

- Allégations nutritionnelles, relatives à la teneur d'un aliment en un ou plusieurs nutriments ;
- Allégations fonctionnelles qui font référence à certains effets bénéfiques des aliments et des composants de l'aliment sur des fonctions biologiques, physiologiques, psychologiques ou cognitives, sans nommer ou suggérer la notion de maladie ou de trouble ;
- Allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie : toute allégation de santé qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une denrée alimentaire, d'une catégorie d'aliments ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine.

Nous pouvons trouver des allégations selon lesquelles un aliment ou une substance peut contribuer à renforcer les défenses naturelles de l'organisme, améliorer les facultés

d'apprentissage, réduire le risque de maladies, améliorer ou modifier les fonctions normales de l'organisme, etc...

L'inscription du terme « probiotique » sur les emballages alimentaires n'est plus possible depuis le 14 décembre 2012. (Article 13, paragraphe 1 du Règlement (UE) n°432/2012 concernant les allégations nutritionnelles et de santé).

Le nom lui-même de "probiotique" ne peut plus être utilisé auprès du grand public puisque la définition des probiotiques par l'Organisation Mondiale de la Santé suggère déjà un effet positif sur la santé.

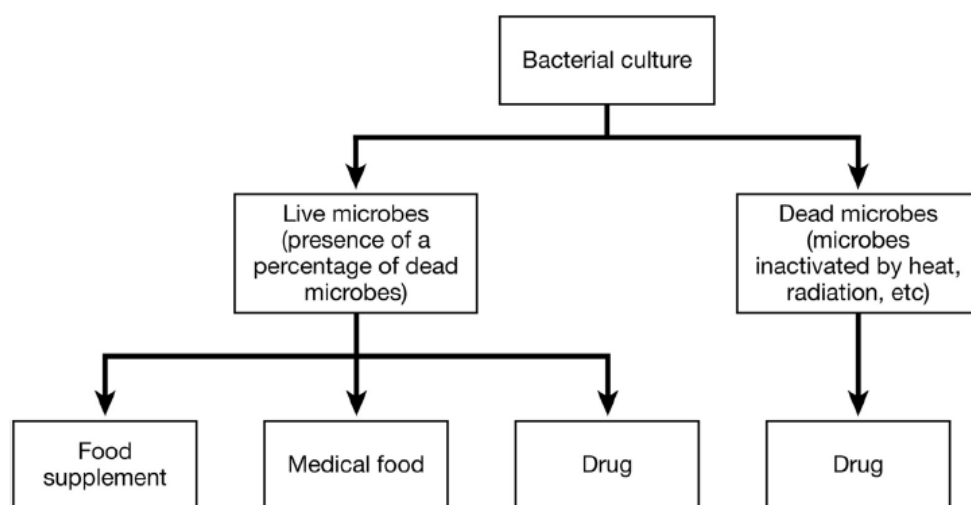


Figure 8 : De la culture bactérienne aux compléments alimentaires ou médicaments (91).

La sécurité comporte deux aspects : établir le profil d'effets indésirables de préparations spécifiques à mono-souche et à souches multiples (c'est-à-dire la sécurité des produits en soi) et garantir que les préparations commercialisées répondent à des normes de qualité strictes pour s'assurer que les souches correctes sont présentes et que le produit est exempt de contamination (92).

Les évaluations de l'innocuité doivent tenir compte de la nature de la bactérie probiotique, de la méthode d'administration, du niveau d'exposition, de l'état de santé des receveurs et des fonctions physiologiques que les bactéries sont censées remplir.

Toutes les espèces probiotiques courantes sont considérées comme sûres pour la population générale par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (93).

Une revue systématique de la littérature sur la sécurité des probiotiques publiée en 2014 a révélé que « des preuves suffisantes existantes suggèrent que les probiotiques sont sûrs » pour la population générale et que les patients gravement malades, les patients post-opératoires et hospitalisés étaient les groupes les plus à risque où des effets indésirables se sont produits.

Les auteurs ont recommandé l'examen du rapport bénéfice-risque avant de prescrire des probiotiques (94).

La question est encore complexifiée par le fait que, contrairement aux médicaments, les probiotiques n'ont généralement pas de nom générique unique pour leurs ingrédients actifs, en particulier dans le cas des formulations multi-souches.

Cela peut créer un scénario unique dans lequel l'absence d'une nomenclature générique et la difficulté inhérente à mentionner chaque souche dans la formulation, font du nom commercial le seul moyen de reconnaître une formulation spécifique pour son origine, son efficacité et sa sécurité (91).

D'un point de vue scientifique et éthique, les données de sécurité et d'efficacité ne s'appliquent qu'aux noms commerciaux tant que la composition et la fabrication du produit commercialisé sous une marque restent identiques à la version utilisée dans les études.

En l'absence de réglementation spécifique et stricte pour les probiotiques, il n'y a pas de protection existante tant pour les intérêts des producteurs dont les objectifs sont d'identifier, d'étudier et de commercialiser de nouveaux produits probiotiques bénéfiques pour la santé humaine, que pour les intérêts des consommateurs finaux, qui de fait peuvent être induits en erreur par l'étiquetage de produits ou de marques déposées et privés ainsi d'informations importantes sur la véritable nature du produit qu'ils utilisent.

Des réglementations plus strictes concernant spécifiquement les probiotiques médicalement bénéfiques qui ne peuvent pas être classés comme médicaments seraient donc les bienvenues (91).

V. Utilisation globale des probiotiques et précautions d'emploi

D'une manière générale, même si leur utilisation nécessite davantage de preuves scientifiques pour certaines maladies, les probiotiques offrent tout de même une thérapie adjuvante ou préventive aux sujets souffrant de pathologies diverses. La liste des pathologies citées et développées en annexe n'est pas exhaustive, nous les retrouvons également dans des études portant sur l'accompagnement de la greffe de foie, les pancréatites aiguës ou encore les suites de chirurgie abdominale ou biliaire, sur de nouvelles thérapies adjuvantes en oncologie.

Différents facteurs doivent être cependant pris en compte afin de garantir l'efficacité des probiotiques parmi lesquels nous retrouvons la pathologie en elle-même, la souche probiotique utilisée, l'éventuel effet synergique de souches entre-elles, la dose de probiotiques, la durée de prise, la spécificité individuelle des patients (âge, sexe, état de la colonisation du microbiote) ainsi que tous les autres variables externes (alimentation, milieu de vie, hygiène de vie, prise de médicaments,...).

Certains probiotiques sont en vente libre, et présentent très peu d'effets indésirables connus : ballonnements, gaz ou constipation. Le réel risque que peuvent présenter les probiotiques comme toute automédication, est l'absence de diagnostic précis et l'aggravation des symptômes si le problème de santé au départ ne relevait pas des compétences des probiotiques. Par exemple, prendre des probiotiques lors d'une diarrhée ne représente aucun danger à condition de consulter si le symptôme persiste.

Attention, il est toutefois déconseillé d'utiliser des probiotiques chez certains patients immunodéprimés en raison du risque d'infection (12).

Pour être bénéfiques, les probiotiques devraient être pris de façon continue ou en cures régulières. En effet, ils ne colonisent l'intestin que de manière temporaire.

Il est recommandé de prendre les probiotiques à jeun trente minutes avant le petit déjeuner ou deux heures après un repas afin qu'ils ne restent pas trop longtemps dans l'estomac et rejoignent l'intestin le plus vite possible.

Si le patient prend des antibiotiques en même temps, il faut espacer la prise des probiotiques de celle des antibiotiques.

Les probiotiques doivent être pris avec un grand verre d'eau.

Certains probiotiques se conservent au réfrigérateur, cela permet d'assurer une meilleure conservation car le froid permet aux bactéries de rester en latence et de sortir de ce temps de latence une fois confrontées à des températures plus élevées dans notre organisme.

VI. La question de recherche : probiotiques en médecine générale

A ce jour, les aspects bénéfiques des probiotiques ne nous semblent plus à prouver. En effet, il existe un très grand nombre d'études qui les démontrent. La balance bénéfice-risque est très clairement favorable à une utilisation large en sécurité.

Nous avons pu constater un spectre d'application clinique très vaste, depuis les maladies inflammatoires et la flore intestinale jusqu'à la neuropsychiatrie, en passant par le VIH.

Ainsi, il existe un réel intérêt à leur utilisation et à leur prescription par les médecins généralistes, tout en sachant identifier et comprendre les situations de prescription des spécialistes.

Pour cette raison, et avant d'émettre des recommandations, nous souhaitons estimer l'état des connaissances des probiotiques par les médecins généralistes.

Pour cela, nous pensions identifier l'utilisation effective des probiotiques par ces derniers, à travers leurs prescriptions.

Notre question de recherche concerne donc l'identification des situations de délivrance des probiotiques par les patients de médecins généralistes de Corrèze.

PARTIE 2 : Matériels et méthode

Notre travail de thèse originel concernait la situation de prescription de probiotiques par les médecins généralistes de Corrèze.

Dans un premier temps, nous pensions interroger les médecins généralistes directement en cabinet, à travers un audit de pratique à chaque prescription de probiotique. Pour des raisons d'acceptabilité, cette approche n'a pas été retenue.

Nous nous sommes donc naturellement dirigés vers les pharmaciens, ce qui nous a permis d'avoir un spectre plus large de la consommation de probiotiques de la population étudiée, tout en ayant un accès indirect aux ordonnances des médecins généralistes.

Notre objectif principal consiste donc à identifier les situations de délivrance en officine, et donc de consommation de probiotiques par les patients par extrapolation. Mais aussi, d'identifier des situations de prescription ainsi que la population la plus réceptive à cette démarche dans la patientèle.

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective quantitative, explorant les situations de délivrance réelle de probiotiques, par les patients de médecine générale, en Corrèze.

Cette étude s'est déroulée du 1er décembre 2019 au 31 janvier 2020, dans 20 pharmacies de Corrèze.

Ce travail avait pour objectif d'étudier également, mais de manière indirecte, les situations de prescriptions de probiotiques par les médecins généralistes.

2. Méthode utilisée

Nous avons mis en place un questionnaire, sous forme papier, dans une sélection de pharmacies, avec le concours des pharmaciens, et ce afin d'interroger les patients.

Le choix du format papier répondait à la meilleure utilisabilité, par les patients, du questionnaire en officine.

Le but était d'interroger les patients se présentant en officine avec une ordonnance de leur médecin généraliste, avec ou sans prescription de probiotiques de celui-ci, et pour lesquels le pharmacien délivre un probiotique.

a) Élaboration du questionnaire : facteurs analysés

Le questionnaire était composé de deux pages, comme décrit ci-dessous (annexe 7).

Au préalable sur chaque page, une précaution oratoire de confidentialité et une présentation de l'étude qui est menée étaient rappelées à l'attention du pharmacien et à destination du patient.

Pour réaliser cette étude, nous avons pris en considération plusieurs paramètres.

La première page du questionnaire correspondait à l'identification de la pharmacie avec sa typologie de situation géographique : urbaine ou rurale.

La seconde page était à destination du patient sélectionné. Elle reprenait les paramètres qui nous intéressaient dans cette étude.

Dans un premier temps, nous nous intéressions à l'origine de la délivrance qui reprenait toutes les situations possibles dans ce cas d'usage.

Les motifs de délivrance de probiotiques étaient ensuite recherchés reprenant les situations cliniques les plus courantes dans la littérature.

La question suivante interrogeait sur le rôle éducatif ou non du médecin généraliste auprès du patient, concernant sa prescription.

Les deux dernières questions interrogeaient l'adhésion du patient à l'utilisation des probiotiques et au frein éventuel que pourrait être le coût.

Ensuite, nous questionnions sur la délivrance en elle-même : en termes de formule, posologie, durée et coût.

Enfin, le dernier encart correspondait à l'identification du profil du patient par genre et classe d'âges.

La distribution des classes d'âges a été réalisée selon une classification correspondant aux situations cliniques d'usages de probiotiques. Cet aspect était un biais de classification assumé.

Après validation par ma directrice de thèse, l'ensemble du questionnaire a été soumis en termes de caution scientifique au département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Limoges qui l'a agréé.

b) Mise en place du questionnaire

Le questionnaire a été imprimé et distribué en large quantité aux pharmacies retenues. Nous nous sommes rendus personnellement dans ces pharmacies, afin de remettre les questionnaires aux pharmaciens, mais également de leur rappeler les modalités de l'étude et de s'assurer de leur implication.

La participation des pharmaciens a été importante dans cette mise en place, de par leur implication dans la sélection des patients à qui soumettre le questionnaire, mais aussi en termes de temps qu'ils ont dû allouer à l'encadrement de cette étude, principalement à travers l'accompagnement des patients pour remplir le questionnaire.

c) Critères d'inclusion et de sélection des patients

L'inclusion des patients reposait sur la présentation au pharmacien d'une ordonnance d'un médecin généraliste, comportant ou non une prescription de probiotiques, et pour lequel le pharmacien a été amené à délivrer un ou plusieurs probiotiques.

La population étudiée concernait donc des patients avec une ordonnance de médecine générale, en Corrèze.

3. La réalisation

a) Recrutement des pharmacies

Nous n'avons rencontré aucune difficulté particulière concernant le recrutement des pharmaciens participant à cette étude.

Afin de favoriser l'adhésion à notre travail de recherche, nous avons souhaité nous déplacer personnellement afin de rencontrer les professionnels concernés dans le but de les remercier et de leur expliquer plus en détail la mise en place et la finalité de notre travail.

Les pharmacies ont été sélectionnées de manière aléatoire dans chacune des typologies (urbain et rural), d'après la liste des officines existantes en Corrèze dans les Pages Jaunes.

En effet, nous avons demandé au Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Nouvelle-Aquitaine la liste de celles-ci, mais il n'a pas été en mesure de nous la fournir.

Au travers de notre sélection, nous avons essayé de respecter une répartition équitable entre milieu rural et urbain, basée sur la liste des unités urbaines de Corrèze de l'Insee (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) au premier janvier 2019 (Annexe 4).

Pour rappel, la notion d'unité urbaine repose sur la continuité du bâti et le nombre d'habitants. On appelle unité urbaine une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (sans coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants.

Sont considérées comme rurales les communes qui ne rentrent pas dans la constitution d'une unité urbaine : les communes sans zone de bâti continu de 2 000 habitants, et celles dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu (95).

b) Bilan à 1 mois puis prolongation à 2 mois

Au 31 décembre 2019, après un mois de mise en place du protocole, nous avons contacté par téléphone les pharmaciens participants afin de réaliser un sondage quant au nombre de questionnaires obtenus. Nous recensons alors 129 questionnaires remplis.

Considérant que ce résultat était trop faible, nous avons décidé de prolonger la durée de l'étude d'un mois supplémentaire.

Cette nouvelle durée nous a permis de presque doubler le nombre de questionnaires obtenus pour l'étude soit 250 au total au 31 janvier 2020.

Ce nombre nous a paru suffisant pour mener une analyse quantitative représentative.

c) Récupération des questionnaires

La mise en place des questionnaires en officine a pris fin le 31 janvier 2020.

Au cours du mois de février, nous nous sommes rendus physiquement dans les pharmacies afin de collecter les questionnaires. Il est à noter que l'un des pharmaciens nous les a envoyés spontanément par courrier postal.

4. Autres matériels et ressources utilisés

Les données sont issues pour l'essentiel de National Center of Biotechnology Information (NCBI), ResearchGate, ScienceDirect, Inserm, CNRS, Lancet, Hindawi, Taylor & Francis, Jim, Springer, New England Journal of Medicine et Nature. Mais tous les articles sont mentionnés dans la bibliographie.

Toutes les données tous les pourcentages ont été calculés à l'aide du logiciel Microsoft Excel for Mac du pack Microsoft Office 365.

PARTIE 3 : Résultats

1. Questionnaires collectés et pharmacies recrutées

Au 31 décembre 2019, nous recensons alors 129 questionnaires remplis.

Après prolongation du protocole, nous recensons 250 questionnaires au 31 janvier 2020.

Le détail du nombre de questionnaires obtenus selon les pharmacies et leur milieu géographique a été synthétisé dans le tableau suivant. A des fins de confidentialité, les noms ainsi que les lieux des pharmacies ont été anonymisés en les remplaçant par un numéro.

Tableau 2 : Nombre de questionnaires total remplis selon les pharmacies participantes

Pharmacie numéro	Milieu	31/12	31/01
1	urbain	0	17
2	urbain	11	15
3	rural	5	8
4	urbain	0	5
5	urbain	0	0
6	urbain	0	18
7	urbain	2	17
8	rural	4	13
9	rural	peu	9
10	urbain	10	19
11	urbain	10	13
12	rural	6	11
13	rural	13	17
14	urbain	0	0
15	urbain	20	21
16	rural	16	28
17	rural	4	4
18	rural	10	7
19	rural	3	4
20	urbain	15	24

Le nombre de questionnaires total obtenu était de 250 recueillis initialement, mais 5 questionnaires ont été rejetés car ils ne concernaient pas la délivrance de probiotiques.

Donc le nombre de questionnaires étudié était de 245.

Par ailleurs, 20 pharmacies ont participé volontairement à la mise en place du protocole, mais seulement 18 d'entre-elles nous ont remis des questionnaires remplis à l'issue.

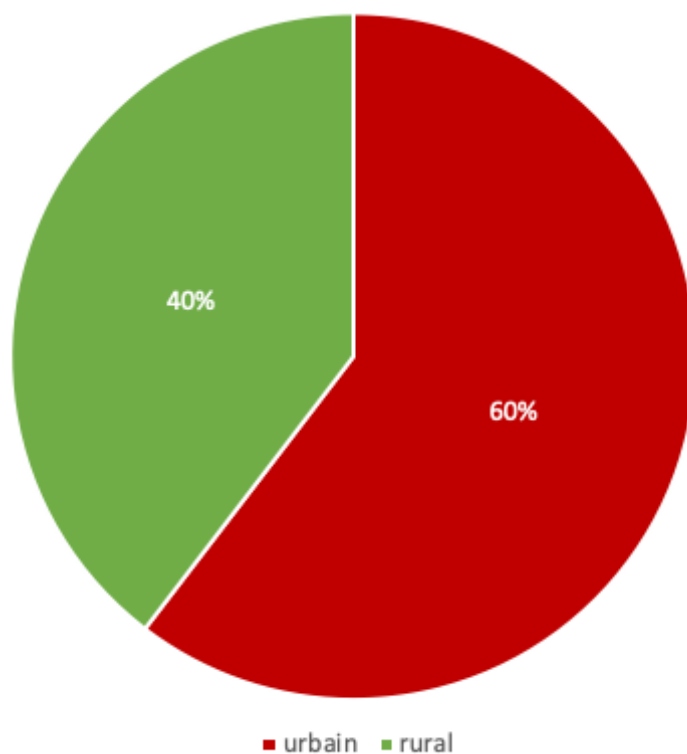


Figure 9 : Origine géographique des questionnaires collectés

Nous avons collecté 148 questionnaires dans des officines de milieu urbain et 97 questionnaires dans des officines de milieu rural.

2. Caractéristiques de l'échantillon

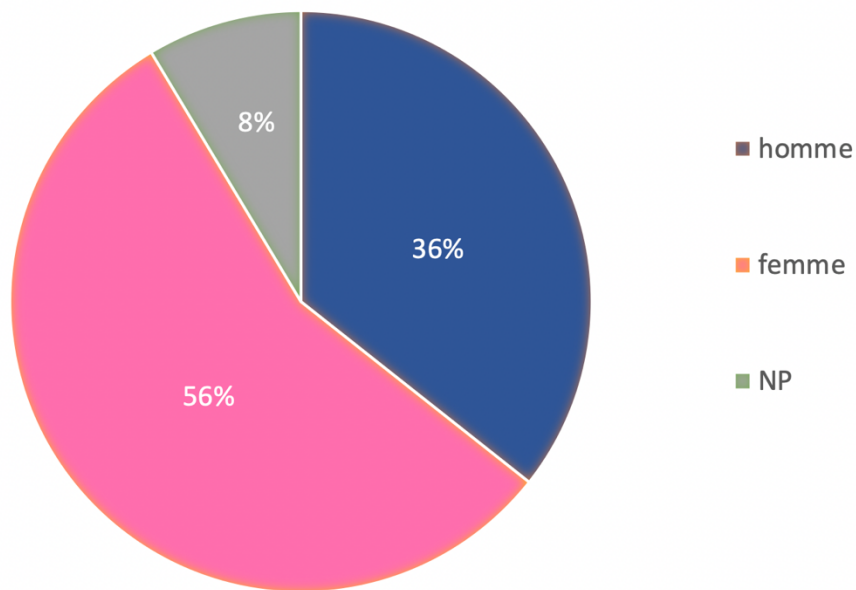


Figure 10 : Genre de la population étudiée

La population étudiée comptait 136 femmes pour 87 hommes. Nous comptons également 21 questionnaires où le genre n'a pas été précisé.

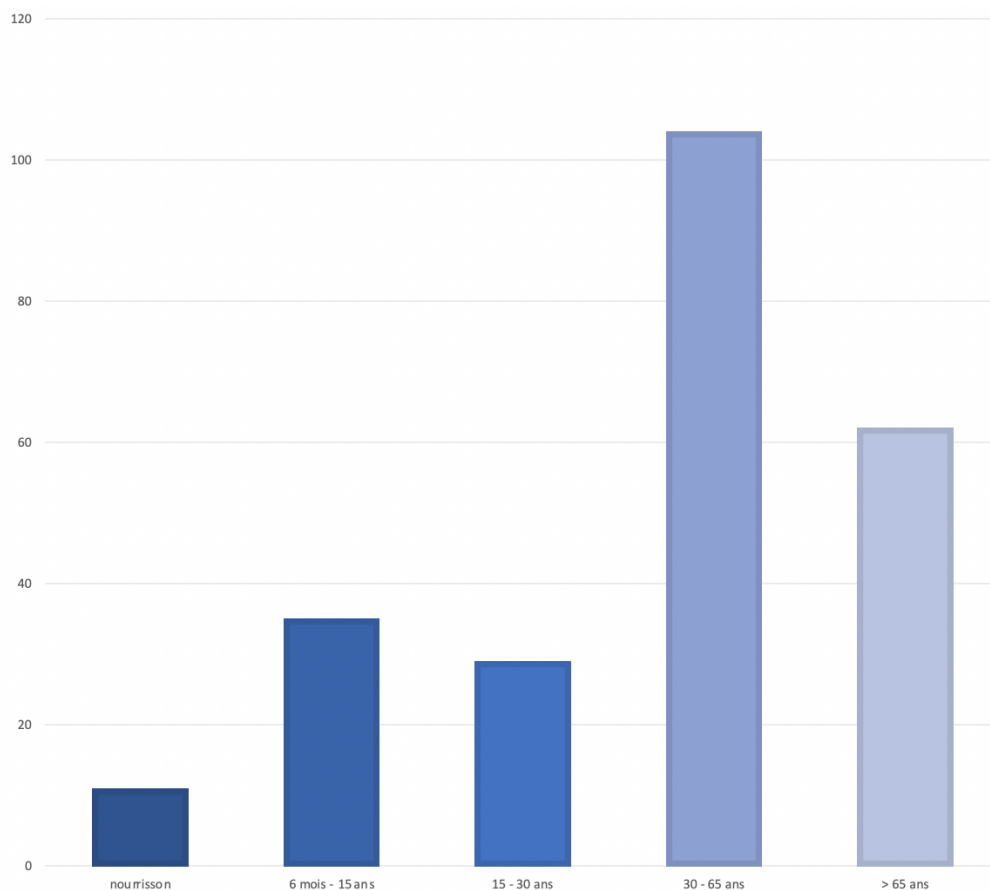


Figure 11 : Age de la population étudiée (nombre de personnes selon les tranches d'âge)

La répartition des tranches d'âge a été faite selon une répartition préétablie correspondant à une prise en charge clinique : nourrisson, entre 6 mois et 15 ans, entre 15 et 30 ans, entre 30 et 65 ans, plus de 65 ans.

11 patients correspondaient à la classe nourrisson (5%), 35 correspondaient à celle de 6 mois à 15 ans (14%), 29 correspondaient à celle de 15 à 30 ans (12%), 104 à celle de 30 à 65 ans (43%), et 62 patients avaient plus de 65 ans (26%).

3. Modalités de délivrance des probiotiques

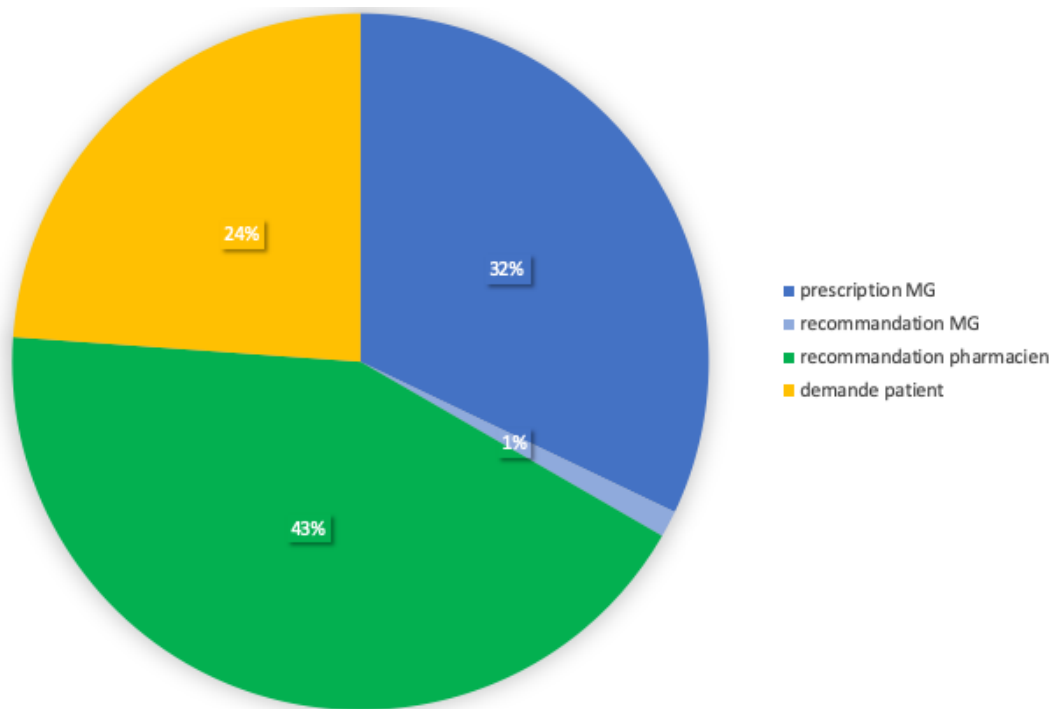


Figure 12 : Modalités de délivrance des probiotiques en officine

Sur les 245 cas, la délivrance des probiotiques de 78 patients s'est faite sur prescription du médecin traitant et 3 sur ses recommandations. Les pharmaciens ont délivré, sur leur propre conseil, des probiotiques à 104 patients. Des probiotiques ont été délivrés directement à la demande du patient dans 58 cas.

4. Motifs de délivrance des probiotiques

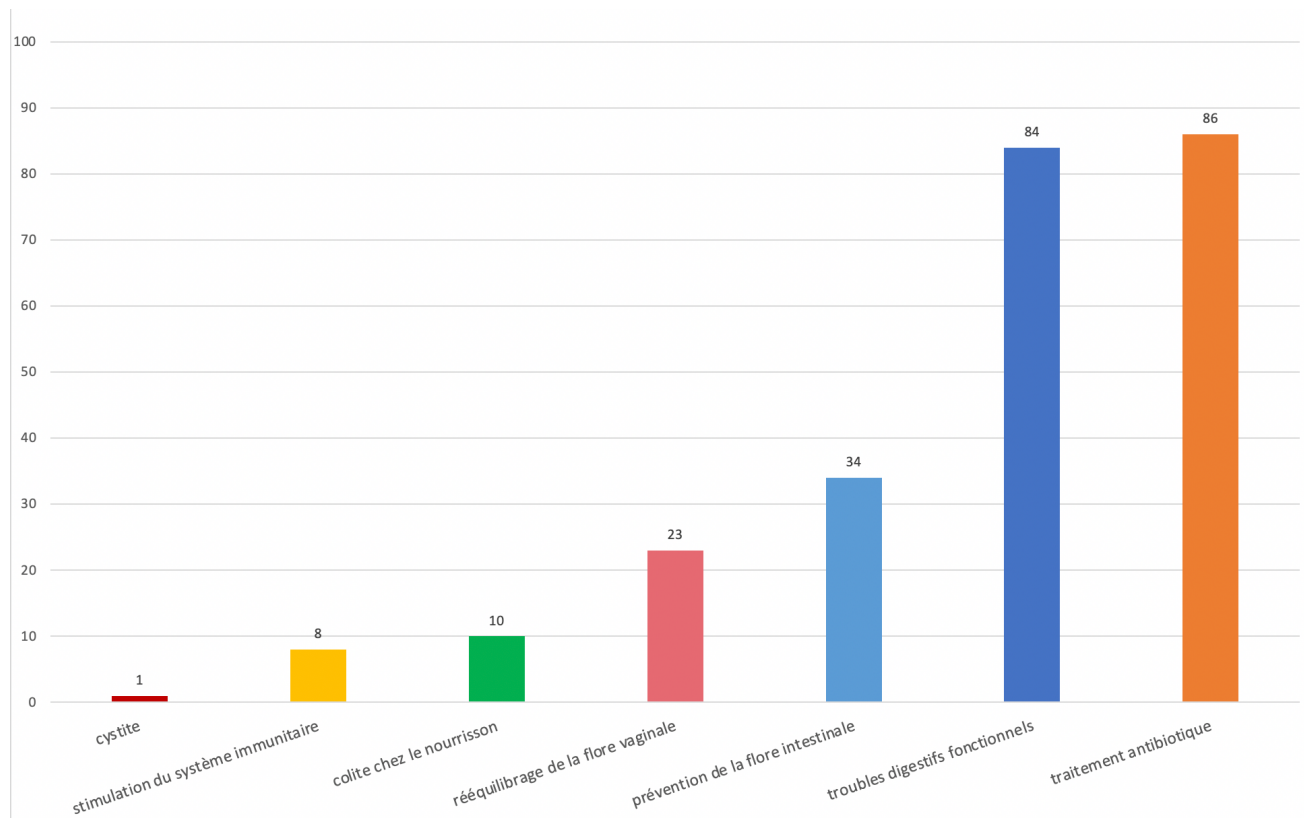


Figure 13 : Motifs de délivrance des probiotiques

A la question, "quel est le motif de délivrance des probiotiques?", nous avons obtenu les résultats suivants: 86 patients les ont pris en parallèle d'un traitement antibiotique afin d'éviter des effets secondaires soit 35%, 84 patients en ont pris afin de traiter des troubles digestifs fonctionnels soit 34%, 34 patients en ont pris dans le cadre d'une prévention de la flore intestinale soit 14%, 23 patientes dans le cadre d'un rééquilibrage de la flore vaginale soit 9%, 10 nourrissons dans le cadre de colites soit 4%, 8 patients afin de stimuler leur système immunitaire soit 3%, et enfin 1 patiente afin de traiter une cystite (sans prise d'antibiotique).

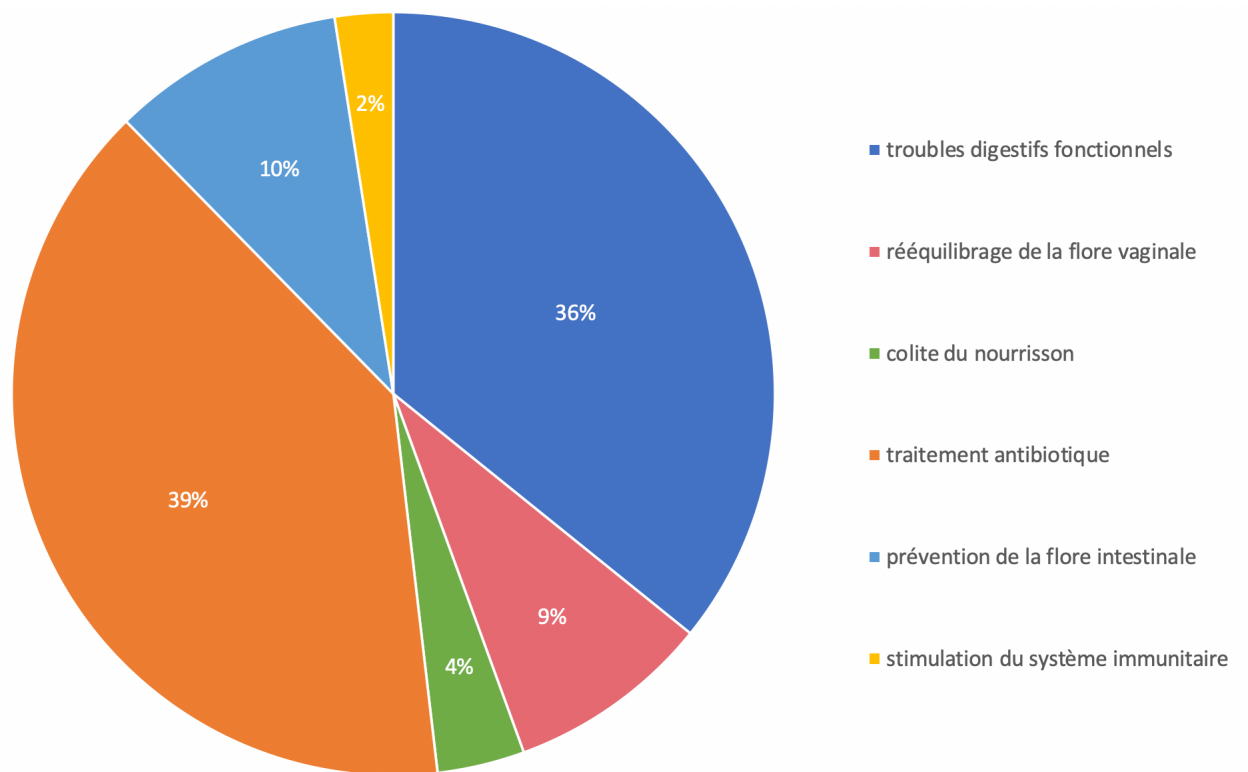


Figure 14 : Motifs de délivrance sur prescription ou recommandation du médecin généraliste

Les motifs sur délivrance du médecin généraliste se distribuaient : 32 patients en parallèle d'un traitement antibiotique, 29 patients pour des troubles digestifs fonctionnels, 8 patients en prévention de la flore intestinale, 7 patientes pour un rééquilibrage de la flore vaginale, 3 pour des colites du nourrisson et 2 patients pour stimulation du système immunitaire.

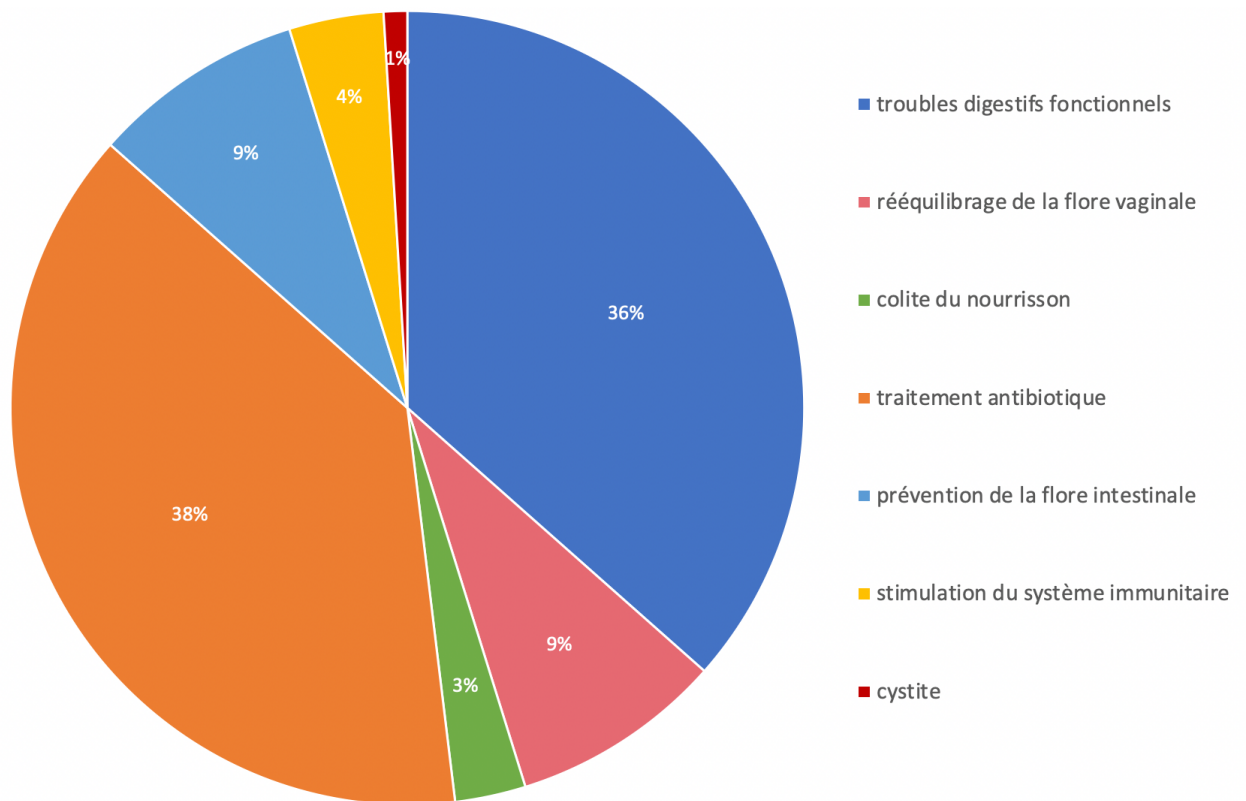


Figure 15 : Motifs de délivrance sur recommandation du pharmacien

Par ailleurs, les motifs de délivrance sur la recommandation du pharmacien se répartissaient : 40 patients en parallèle d'un traitement antibiotique, 38 patients pour des troubles digestifs fonctionnels, 9 patients pour une prévention de la flore digestive, 9 patientes pour un rééquilibrage de la flore vaginale, 4 patients pour une stimulation du système immunitaire, 3 pour des colites du nourrissons et 1 patiente pour une cystite.

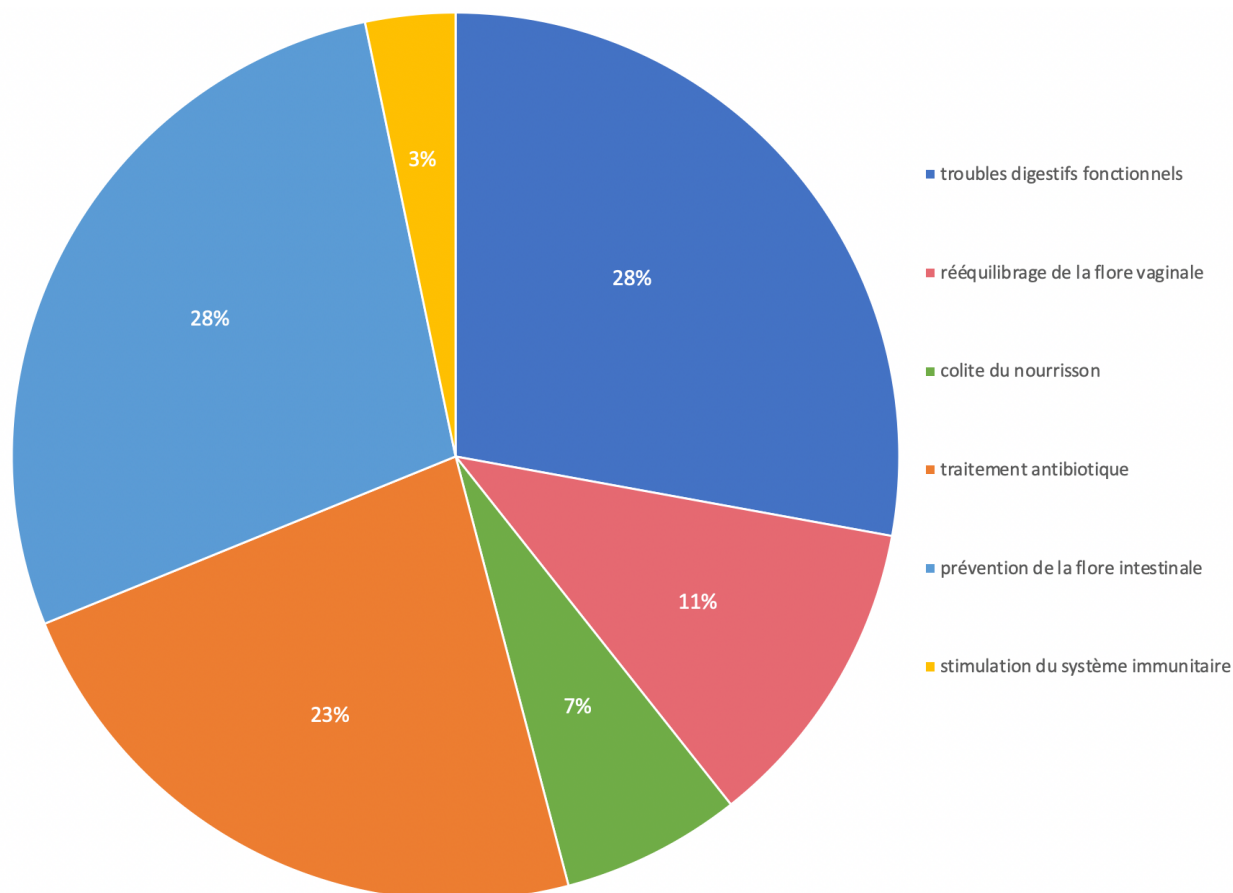


Figure 16 : Motifs de délivrance à la demande du patient

Enfin, les motifs de délivrance à la demande du patient concernaient des troubles digestifs fonctionnels pour 17 patients, une prévention de la flore digestive pour 17 patients, un traitement antibiotique pour 14 patients, un rééquilibrage de la flore vaginale pour 7 patientes, des colites pour 4 nourrissons, et une stimulation du système immunitaire pour 2 patients.

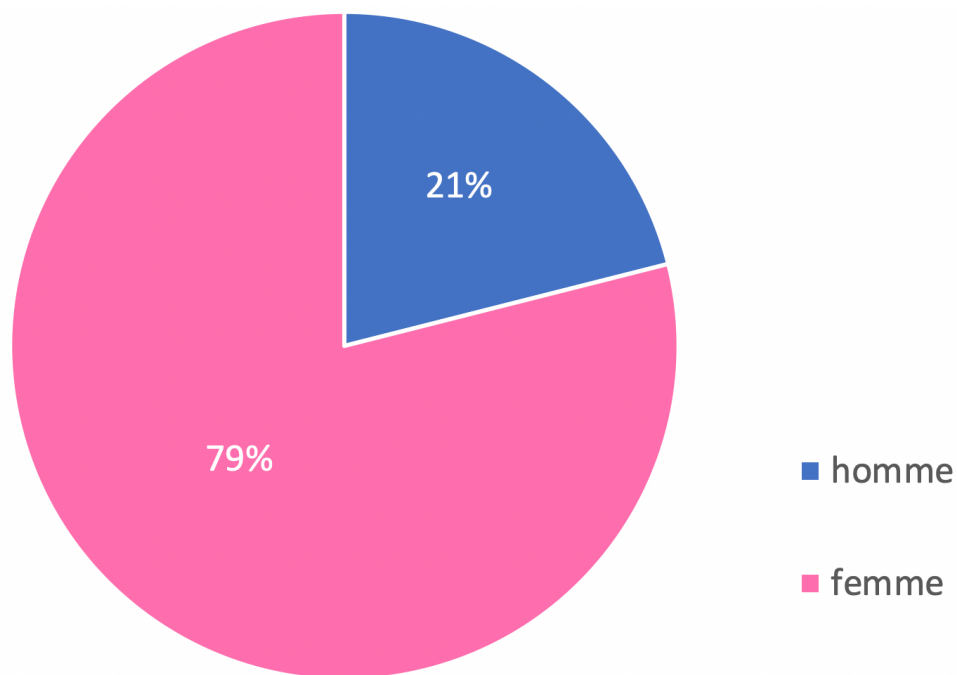


Figure 17 : Prévention de la flore intestinale et stimulation du système immunitaire à la demande du patient selon le genre

Pour ce qui concerne l'aspect de prévention globale des probiotiques (prévention de la flore intestinale et stimulation du système immunitaire), la demande émanait à 79% de femmes (15 femmes) contre 21% d'hommes (4 hommes).

5. Le coût des probiotiques est-il un frein ?

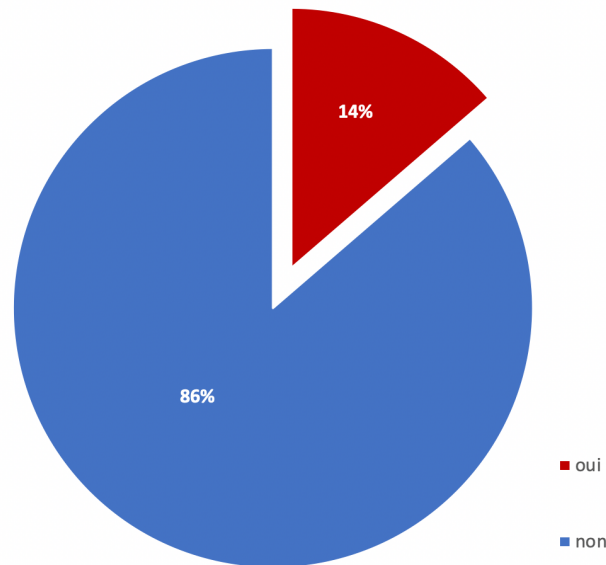


Figure 18 : « Le coût des probiotiques vous semble-t-il un frein ? »

202 patients sur les 245 interrogés considéraient que le coût des probiotiques n'était pas un frein à leur consommation, alors que pour 32 autres, il était déclaré en être un.

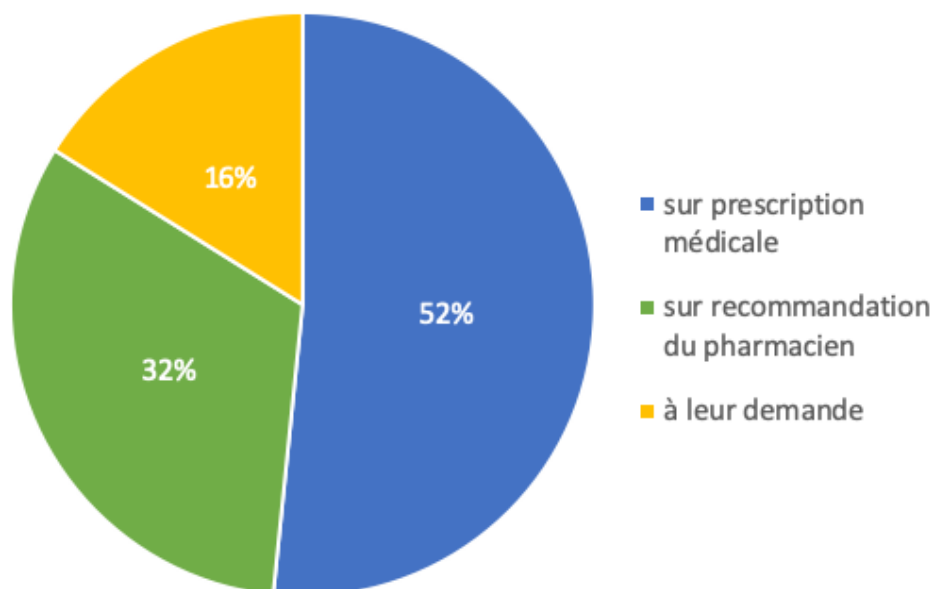


Figure 19 : Modalités de délivrance des patients pour qui le coût des probiotiques est un frein

Chez les patients pour qui le coût des probiotiques est un frein, 16 d'entre eux se sont vu délivrer des probiotiques sur prescription médicale, 10 sur recommandation du pharmacien et 5 à leur demande.

6. Explications par le médecin généraliste sur les probiotiques

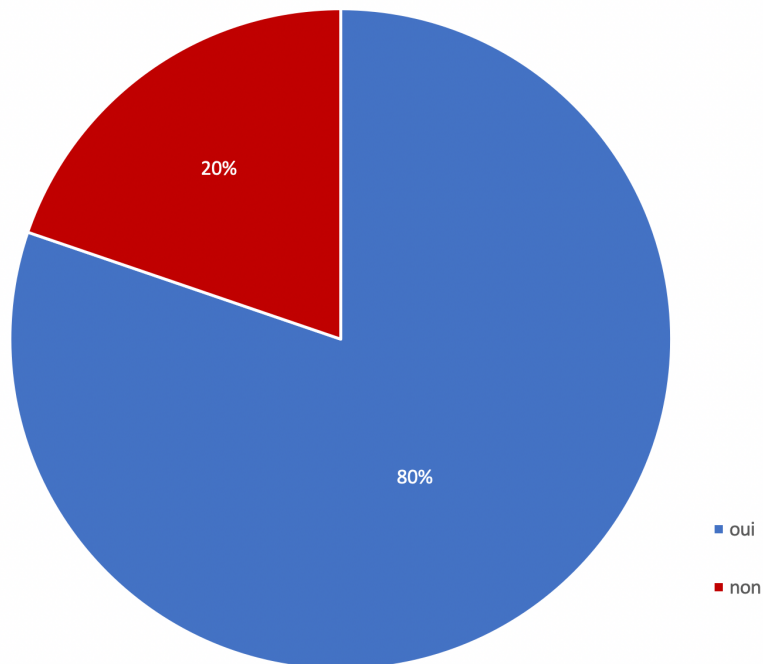


Figure 20 : Explications données par le médecin généraliste sur le rôle des probiotiques prescrits ou conseillés

Dans 65 cas, le rôle des probiotiques a été expliqué par le médecin généraliste avec leur prescription ou recommandation. Cela n'a pas été fait pour 16 patients.

7. Adhésion des patients à l'utilisation de probiotiques

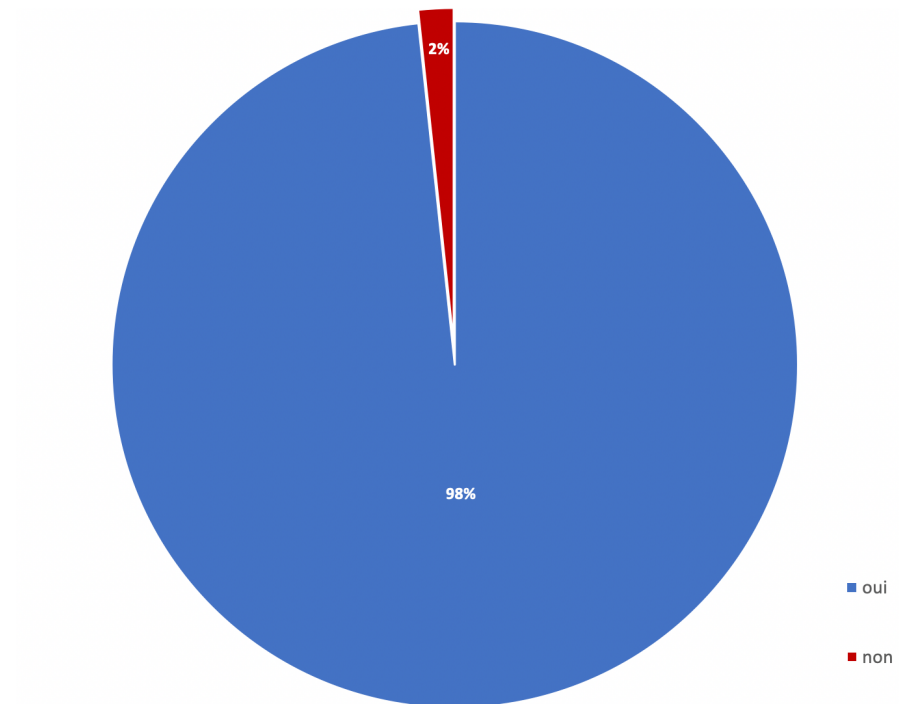


Figure 21 : Adhésion des patients à la prise de probiotiques

Sur notre questionnaire, 232 patients ont répondu adhérer à la prise de probiotiques soit 95%, alors que 4 d'entre eux déclarent ne pas y adhérer.

8. Probiotiques délivrés en pharmacie

Concernant les probiotiques délivrés en pharmacie, il existait une multiplicité importante et ils se répartissaient comme suit dans le tableau en annexe (annexe 8).

Les noms et les chiffres inscrits dans les cases correspondent à l'identification de la souche bactérienne présente dans la composition du probiotique, propre à chaque laboratoire. La présence d'une simple croix (x) indique la présence de la souche bactérienne, sans plus de précision.

Par ailleurs, les noms commerciaux et les formules de probiotiques délivrés uniquement sur prescription médicale sont synthétisés dans le tableau suivant. Encore une fois, la multiplicité des formules était notable, malgré une nette distinction de Ultralevure® et Probiolog®.

Tableau 3 : Nom commercial des probiotiques délivrés en officine, sur prescription médicale, et souches bactériennes les composant

Nom	Souches bactériennes																			Nombre de délivrance		
	Saccharomyces boulardii	L. acidophilus	L. casei	L. crispatus	L. delbrueckii	L. fermentum	L. gasseri	L. helveticus	L. plantarum	L. reuteri	L. rhamnosus	L. salivarius	Lactococcus lactis	B. animalis spp lactis	B. bifidum	B. breve	B. clausii	B. infantis	B. lactis	B. longum	Bacillus coagulans	Streptococcus thermophilus
Ultralevure®	x																					15
Probiolog Fort		x																	x			18
Probiolog ATB		x												x								3
Probiolog Enfant											x											2
Smebiocta Confort (LP299v)									x													2
Smebiocta Protect	x										x											1
Lactibiance Référence								x					x							x		8
Lactibiance Tolérance		x							x			x							x			2
Lactibiance ATB																						7
Lactibiance Imédia								x					x							x		1
Lactibiance Enfant (sachet et goutte)								x			x		x						x	x		2
Babybiene Imédia											x											2
Femibiene Flore vaginale									x													1
Physioflor LP				x																		1
Gynophilus LP			x																			4
Actibiota Equilibre et Défense		x	x												x					x		1
Actibiota Kids		x																				2
ImmunoStim								x							x			x				1
Lactéol					inactifs	inactifs																6
BioGaïa gouttes										x												3

PARTIE 4 : Discussion

250 questionnaires ont été collectés dans des pharmacies de Corrèze (Nouvelle-Aquitaine) en milieu rural et urbain, permettant l'exploitation de 245 d'entre eux, remplis par des patients de médecine générale pour qui des probiotiques ont été délivrés en officine. Ces patients constituent notre échantillon.

Pour mener à bien ce travail, nous avons recruté 20 pharmacies, dont 18 d'entre elles nous ont délivré des questionnaires remplis après une relance et une prolongation qui ont permis d'obtenir davantage de résultats.

Au final, nous pouvons retenir que la délivrance des probiotiques repose majoritairement sur les conseils des pharmaciens ; les médecins généralistes, quant à eux, ne représentent qu'un tiers des délivrances de probiotiques.

Les motifs de délivrance de probiotiques mettent en avant une prédominance de deux d'entre eux : en parallèle d'un traitement antibiotique, et le traitement des troubles digestifs fonctionnels.

Au par ailleurs, nous notons un intérêt important des femmes dans le domaine de la prévention par les probiotiques.

Le coût de ces derniers ne semble pas être un frein à leur achat, et l'adhésion à leur utilisation semble acquise.

Enfin, nous retenons un parallèle intéressant concernant les motifs de délivrance de probiotiques entre celles sur conseil des pharmaciens et celles sur prescriptions du MG, avec une distribution quasi-superposable.

1. Représentativité de l'étude

Il existe un ratio de 44 pharmacies environ pour 100 000 habitants en Limousin. Concernant la Corrèze, ce ratio est d'environ 42 pharmacies pour 100 000 habitants selon l'Ordre National des Pharmaciens (96), soit environ 2 400 habitants par officine (97).

La répartition des questionnaires collectés selon le milieu géographique, urbain ou rural, est représentatif de la répartition globale de la population en Limousin, avec un ratio de 60% en milieu urbain et 40% en milieu rural, selon l'INSEE³ (annexe 9).

La distribution de genre de la population étudiée est elle aussi tout à fait représentative de la population corrézienne, avec une prédominance des femmes aux environs de 60%, toujours selon les données de l'INSEE.

³ Institut National de la Statistique et des Études Économiques

Enfin, cette population étudiée est globalement représentative de la population corrézienne dans sa répartition selon les tranches d'âge (annexe 10). Il existe une prédominance de la population âgée de 30 à 65 ans, dans nos résultats, conformément à la pyramide des âges de Corrèze. Il faut cependant noter que la pyramide des âges de l'INSEE suit une classification différente, de par sa découpe au niveau des âges.

Il nous faut préciser qu'un diagramme de flux n'était pas pertinent au cours de cette étude compte tenu d'un nombre trop important de facteurs endogènes ou exogènes impactant les répondants (disponibilité et assistance du pharmacien, temps imparti, disponibilité du questionnaire, disponibilité des répondants pour remplir le questionnaire). De plus, les pharmaciens se sont eux-mêmes chargés de reproduire en partie les questionnaires. En conséquence, nous n'avons donc pas connaissance des nombres de questionnaires émis et remis par les pharmaciens, puis restitués par les répondants à ces derniers. Nous n'avons à notre connaissance que les questionnaires restitués par les pharmaciens.

2. Forces et limites de l'étude

Tout d'abord, un point dommageable est le fait que nous n'avons pas pu réellement centrer cette étude sur les prescriptions de probiotiques en médecine générale, car nous redoutions de faibles résultats, dans un contexte de faible prescription de probiotiques. En effet, si nous avions interrogé directement les médecins généralistes, il nous semble que nous aurions pu davantage comprendre leurs freins à la prescription de probiotiques, mais également de mieux cerner la population médicale en termes de nombre de médecins participants mais également en termes de distribution sur le territoire. Ici dans notre étude, nous ne pouvons préciser le nombre et la qualité de médecins intégrés dans l'étude.

Une inclusion plus systématique des patients refusant la délivrance de probiotiques et leurs motifs nous aurait paru pertinente. Mais malheureusement notre protocole les excluait, pour des raisons d'utilisabilité (solicitation supplémentaire des pharmaciens).

Un biais de sélection de l'échantillon pourrait être mis en avant. En effet, tous les patients correspondant aux critères d'inclusion de notre étude se présentant dans les pharmacies participantes, n'ont pas pu être inclus, pour des raisons évidentes de gestion de la part des pharmaciens.

Par ailleurs, il est probable que certains patients sont venus retirer des probiotiques dans une pharmacie étudiée avec une ordonnance d'un médecin généraliste hors Corrèze.

Concernant les pharmaciens, le contact direct que nous avons eu avec eux lors de la collecte des questionnaires nous a permis de les remercier encore une fois pour leur participation, mais également de les interroger sur des difficultés éventuelles rencontrées.

Pour beaucoup d'entre eux, les principales complications à la réalisation de cette étude ont été le manque de personnel pour cause de congés, ainsi que leur disponibilité personnelle lors d'affluence importante de clients.

Une des pharmacies a même effectué le déménagement de son officine au décours de l'étude avec un impact non négligeable sur la collecte des données.

Enfin, nous pouvons également citer un biais de désirabilité, avec une participation accrue, et un biais de déclaration car les réponses obtenues se basent sur le déclaratif des patients participants et ne sont pas vérifiables.

En revanche, comme nous venons de le voir, la première force de cette étude est sa représentativité quant à la population de Corrèze. En effet, la distribution de genre mais également d'âge de la population étudiée est tout à fait en accord avec celle de Corrèze.

La représentativité des milieux géographiques est également une force avec une distribution urbain/rural superposable à la distribution globale de la population en Limousin.

Cette représentativité de notre échantillon est une force certaine de notre étude.

D'autre part, nous avons réussi à obtenir un nombre de questionnaires relativement important, ce qui renforce la légitimité de notre étude. En effet, ces 250 questionnaires collectés nous permettent d'avoir une objectivité réelle. Cependant, un échantillon plus important est toujours souhaitable.

Un autre point fort de notre étude est la participation active des pharmaciens. En effet, ces derniers ont bien entendu aidé les patients pour remplir les questionnaires, et ont ainsi permis l'obtention de davantage de résultats.

L'anonymat des patients ayant répondu aux questionnaires est totalement respecté. Il est impossible pour nous de faire correspondre un questionnaire à un patient, ce qui a permis peut-être d'obtenir davantage de réponses auprès d'une population un peu plus réticente.

Notre questionnaire était facile et rapide à remplir, car il ne tient que sur une page et ne compte qu'une dizaine d'items à renseigner, ce qui explique le taux de participation.

Enfin, le dernier point non négligeable est l'originalité de cette étude. En effet, nous n'avons trouvé que très peu de travaux littéraires s'intéressant aux probiotiques en soins primaires en France.

3. Motifs de délivrance

Concernant les motifs de délivrance de probiotiques en officine, il existe une très nette prédominance de deux d'entre eux ; tout d'abord, la délivrance de probiotiques en parallèle d'un traitement antibiotique dans 35% des cas, et celle ayant pour objectif de traiter des troubles digestifs fonctionnels dans 34% des cas.

Par la suite, la prévention de la flore intestinale ainsi que la stimulation du système immunitaire représentent ensemble 17% des délivrances de probiotiques. Ces deux aspects nous semblent indissociables l'un de l'autre. En effet, pour rappel, la stimulation du système immunitaire mais également la prévention de la flore intestinale passent tous deux par une recolonisation de la flore digestive bactérienne.

Enfin, les 14% restants de délivrance de probiotiques correspondent à des problématiques génito-urinaires ou pédiatriques : prévention de la flore vaginale, colite du nourrisson ou cystite.

Ces motifs de délivrance concordent avec les recherches bibliographiques exposées précédemment.

La prévention des effets indésirables du traitement antibiotique, le traitement des troubles digestifs et la prévention de la flore intestinale sont des sujets très largement traités dans la recherche et dans les différentes études citées ci-dessus.

Une très grande partie des études que nous avons pu voir traitent de la diarrhée associée aux antibiotiques, mais également des troubles digestifs fonctionnels (33,47).

Un biais assumé existe concernant la catégorisation des motifs de délivrance, cette dernière étant basée sur notre état de l'art effectué précédemment.

4. Modalités de délivrance

Concernant les modalités de délivrance des probiotiques en officine, un tiers se fait sur prescription ou recommandation du médecin généraliste. Dans les deux tiers des délivrances sans avis médical, deux tiers sont secondaires à un conseil du pharmacien et un tiers se font à la demande du patient.

Ce taux de prescriptions, en l'état, nous semble relativement faible en regard de la recommandation des pharmaciens, pour l'accompagnement des ordonnances. Cependant, l'absence de connaissance du cadre de prescription des médecins généralistes ne nous permet pas d'approfondir cette constatation. Mais il est un fait avéré que les médecins généralistes ne prescrivent que dans un tiers de cas des probiotiques, et ce dans la limite de notre étude.

Cependant, l'origine de ce non-usage des probiotiques nous demeure inconnue. Nous pouvons raisonnablement envisager des hypothèses que nous verrons ultérieurement.

Il faut insister sur le fait que globalement, dans 25% des cas environs, la délivrance se fait à la demande directe du patient. Ce taux "d'automédication" est relativement important, et de plus semble être sous-estimé. En effet, un grand nombre d'entre eux est en vente libre en dehors des officines de pharmacie, et plus particulièrement sur Internet.

Par ailleurs, la notion de non-remboursement des probiotiques renforce probablement cette demande directe des patients, qui se fait sans avis médical. Bien souvent, les patients semblent effectivement associer la prescription sur ordonnance au remboursement des médicaments.

Comme nous avons vu précédemment, il existe très peu d'effets indésirables aux probiotiques, mais il existe malgré tout une contre-indication : l'immuno-dépression (12). Nous pouvons donc nous demander si la délivrance en officine sur conseil du pharmacien est bien adaptée, ce dernier n'ayant pas forcément la vue globale du dossier médical patient.

Pour pallier ces inconvénients, il est donc souhaitable de re-créditer le médecin généraliste (MG) en tant que prescripteur de probiotiques tout en s'appuyant sur les connaissances des pharmaciens.

5. Comparaison des motifs de délivrance

Un point remarquable est que nous observons une distribution quasi-identique des motifs de délivrance que ce soit sur la prescription du médecin généraliste ou sur la recommandation du pharmacien, par ordre décroissant d'importance qui suit : en parallèle d'un traitement antibiotique, traitement de troubles digestifs fonctionnels, recolonisation de la flore intestinale (prévention flore intestinale et stimulation système immunitaire), puis traitement de problématiques génito-urinaires ou pédiatriques.

La première situation de prescription des probiotiques par les médecins généralistes est bien la prévention des effets indésirables des antibiotiques, mais la seconde est le traitement des troubles digestifs fonctionnels. La recolonisation de la flore vaginale n'arrive qu'en quatrième position, après la recolonisation de la flore intestinale.

Cela nous semble cohérent avec le nombre important d'études existantes sur la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques ou sur le traitement des troubles digestifs fonctionnels par les probiotiques (33, 44, 47).

Nous notons qu'il existe une réelle complémentarité entre les rôles du médecin et du pharmacien. En effet, suite à des prescriptions d'antibiotiques, le pharmacien conseille dans presque la moitié des cas de rajouter la prise de probiotiques, en couverture du médecin.

Il est cependant à noter que les cas de prescriptions d'antibiotiques non suivis d'un achat de probiotiques échappent à l'étude.

De plus, la prise de probiotiques n'est pas forcément recommandée dans toutes les situations de prescriptions d'antibiotiques. Cela dépend bien évidemment des effets secondaires des classes antibiotiques et du patient.

6. Délivrance des probiotiques à la demande du patient

En regard, les motifs de délivrance à la demande des patients sont principalement liés aux troubles fonctionnels intestinaux et à la prévention de la flore intestinale. La prise parallèle aux antibiotiques n'arrive qu'en troisième position, juste devant l'automédication pour des problèmes de rééquilibrage de flore vaginale ou de colite du nourrisson.

Nous constatons que les patients ont réellement un rôle proactif dans le cadre de la recolonisation de la flore intestinale à travers la prise de probiotiques. En effet, dans 50% des cas de prévention de la flore intestinale, la demande de prise de probiotiques émane directement du patient.

Cela renforce notre conviction qu'une part importante de la population adhère à l'importance des effets bénéfiques des probiotiques sur leur santé. Il faut peut-être y voir l'influence des documentations parallèles via l'intérêt pour les médecines alternatives. En effet, la population se dirige naturellement de plus en plus vers une approche davantage holistique, intégrative et proactive de leur santé. De fait, les patients sont confrontés à une médecine plus douce, donc mieux acceptée, ce qui augmente encore plus leur adhésion aux "médecines alternatives".

Nous avons également noté une large prédominance de la population féminine. Cela couvre notamment la prise de probiotiques à visée proactive dans le cadre de la prévention de la flore intestinale et de la stimulation du système immunitaire, et ce à travers la recolonisation de la flore digestive.

En effet, 80% des délivrances de probiotiques dans ce cadre concernent des femmes. Cela peut partiellement s'expliquer par le fait que les femmes sont davantage susceptibles que les hommes aux troubles fonctionnels intestinaux (98,99).

Il ne faut probablement pas négliger une adhésion majoritaire des femmes aux "médecines douces".

Mais encore une fois, cette prise proactive est probablement très largement sous-estimée du fait de la disponibilité de probiotiques sur des marchés alternatifs à la pharmacie.

Cependant, cette adhésion se base sur des connaissances parcellaires, voire orientées par la communication commerciale des laboratoires vers le grand public et pose donc la question de la prise en compte individuelle des patients et de l'efficacité des traitements. Ceci constitue un argument supplémentaire pour les médecins généralistes de devenir des prescripteurs actifs de ces produits.

En France, il existe par ailleurs un probable lien de cause à effet bidirectionnel concernant la reconnaissance des probiotiques en tant que réelles molécules s'apparentant à des médicaments, du fait de ce manque de recherche scientifique claire et lisible.

De fait pour beaucoup, les probiotiques restent donc pour une grande partie des compléments alimentaires. Et ce, malgré le fait qu'ils répondent à la définition du médicament par le Code de Santé Publique (90-94).

Devant ce manque de reconnaissance statutaire, leur accessibilité à une grande partie de la population est importante, et ce via différents moyens : ventes libres en pharmacies, magasins bio, et principalement Internet. Tout ceci favorise la prise de probiotiques dans un cadre non médical, et ce parfois au détriment du patient, même si les effets indésirables et les contre-indications sont moindres.

Ici, le parallèle avec la phytothérapie nous semble évident, cette dernière étant accessible à tous et non encadrée la plupart du temps par un avis médical. On a pu constater certaines aberrations de prise voire des contre-indications dans leur prise (Ex. une patiente sous AVK ou NACO qui s'auto-médique avec du *Ginkgo Biloba* l'été pour ses œdèmes des membres inférieurs majorés).

Heureusement, aujourd'hui, le paysage évolue grâce notamment à la FDA (Food and Drug Administration aux USA) qui reconnaît désormais les préparations de probiotiques comme des médicaments plutôt que comme de simples compléments alimentaires (94).

Ainsi, par défaut de recommandations claires, production limitée de preuves scientifiques et multiplicité d'études, de nombreux médecins hésitent à adopter les probiotiques dans leur pratique courante.

Avec les données actuelles disponibles, il est parfois difficile d'avoir une vision claire quant à l'utilisation prophylactique des probiotiques.

Devant les résultats obtenus au cours de cette étude et les recherches bibliographiques effectuées, il semble évident que l'utilisation des probiotiques comme moyen de prévention et/ou de traitement est une idée à considérer dans de multiples pathologies ou symptômes.

Une telle approche alternative peut avoir un impact considérable en termes de thérapie, le but étant de tendre vers une diminution de l'utilisation des antibiotiques et donc de réduire les effets secondaires associés à leur usage quotidien et aux résistances développées.

7. Adhésion à l'utilisation des probiotiques

Parmi la population interrogée, une très nette majorité, soit 86%, ne pense pas que le coût des probiotiques soit un frein à leur utilisation. Ceci reste à pondérer, car en effet seuls les patients ayant eu une délivrance de probiotiques sont finalement interrogés.

En effet, nous n'interceptons pas l'intégralité des personnes pour qui les probiotiques sont prescrits et/ou conseillés.

En revanche, ce qui nous semble intéressant de noter est que, la moitié des patients pensant que le coût des probiotiques est un frein à leur utilisation sont des patients ayant eu une prescription médicale et l'ayant acheté malgré tout.

En montant en abstraction, 20% des patients ayant eu une prescription médicale de probiotiques pensent que leur coût est un frein, mais l'ont quand même acheté.

Tout ceci illustre un certain respect vis-à-vis des prescriptions médicales avec une observance suivie, malgré un aspect financier peut-être compliqué pour certains.

Il est remarquable également que 14% des patients qui pensent que le coût des probiotiques est un frein, soit 2% de notre étude, l'ont acheté de leur propre initiative.

Toujours malgré leur coût et sur recommandation du pharmacien, 32% de ces patients l'ont aussi acheté.

Tous ces éléments nous confortent dans notre idée que l'adhésion des patients est forte quant à leur utilisation, et donc à leur efficacité.

Par ailleurs, l'observance réelle de la prise des probiotiques ne peut être objectivée, mais nous pouvons supposer qu'à l'aulne de l'adhésion et du coût économique cette observance est effective.

Cette analyse est peut-être d'ailleurs à corrélérer avec l'adhésion globale des patients à la prise de probiotiques, qui est de 95%, quel que soit le mode de délivrance. Il est cependant regrettable de ne pas avoir comptabilisé les patients ayant refusé la prescription ou la recommandation de probiotiques.

Le grand public s'intéresse depuis de nombreuses années à l'utilisation des probiotiques et ce dans un mouvement de médecine alternative et de prise en compte pro-active de la santé. L'attrait pour l'utilisation des probiotiques parmi la population vient clairement de leur disponibilité immédiate, à relatif faible coût et sans contre-indication connue des consommateurs.

L'adhésion à cette approche et l'appropriation effective d'une grande partie des patients est une force sur laquelle nous devons pouvoir construire une politique de santé préventive et complémentaire à la prise en charge thérapeutique.

Cependant, cette dernière doit se construire sur des connaissances solides et s'inscrire dans un champ clinique plus large.

8. Explications par le médecin généraliste

De plus, lorsque le médecin généraliste prescrit des probiotiques, leur rôle est expliqué au patient dans 80% des cas.

Si ce dernier chiffre peut paraître élevé, il interroge néanmoins les 20% manquants. On peut émettre quelques hypothèses explicatives : certains patients sont déjà informés de ce rôle, d'autres ne sont peut-être pas à même de comprendre les explications, les médecins ne prennent pas le temps d'expliquer la prescription, ou encore ils ne se sentent pas suffisamment informés pour pouvoir expliquer le rôle des probiotiques.

L'interprétation de ces 20% de patients n'ayant pas eu d'explications de la part du médecin relève probablement des différentes hypothèses citées supra.

Néanmoins nous ne pouvons pas répondre à la question quant à l'origine de cette non-prescription.

Pour rappel, nous avons envisagé la méconnaissance des mécanismes d'action des probiotiques par les MG comme origine à cette non-prescription.

Cependant, nous pouvons supposer que les prescriptions relèvent soit d'un petit nombre de cliniciens et un nombre plus important qui s'abstient, soit d'un nombre plus grand de médecins en prescriptions limitées.

En effet, la complexité et la multiplicité des mécanismes d'action attribués aux probiotiques, leur activité très souvent souche-spécifiques ainsi que la diversité des situations cliniques et celle inhérente aux patients sont autant de facteurs qui peuvent induire une incompréhension quant à la pertinence des usages, voire un certain scepticisme concernant les effets de ces derniers.

Ainsi, il paraît souhaitable d'avoir une formation à la fois plus complète et adaptée à la prescription en médecine générale, mais aussi d'avoir accès à des éléments de langage permettant une réelle pédagogie éducative auprès des patients.

Devant la multiplicité des prescriptions en regard d'un nombre d'indications faible, il est clair que des recommandations normalisées paraissent indispensables, à destination des médecins généralistes.

En synthèse et en s'appuyant sur la littérature à notre disposition, l'administration de probiotiques doit reposer sur un certain nombre de critères à appréhender par le médecin généraliste.

Critères que nous pourrions regrouper sous une règle que nous nous proposons d'appeler règle des 8 Q : à savoir pour quel patient, pour quoi (dans quel but ? préventif, traitement d'un symptôme, accompagnement d'un traitement ?), dans quel contexte (quels sont les facteurs existants influençant l'efficacité des probiotiques ?), quand (à quel moment intervient le début de traitement ?), quelle(s) souche(s) (quelle formule de bactéries probiotiques ?), en quelle

quantité (seuil d'efficacité), pour quelle durée (prise en compte de la cinétique), et quelle galénique (selon la zone ciblée).

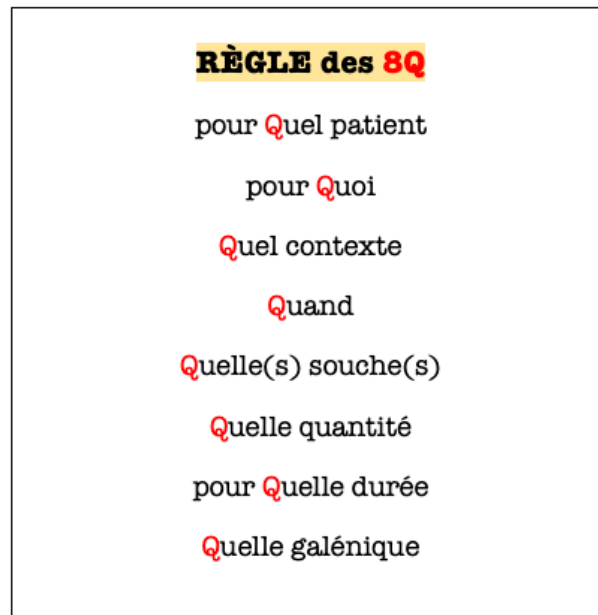


Figure 22 : Règle mnémotechnique des critères à appréhender avant de prescrire des probiotiques, selon nous.

Il nous semble effectivement important de préciser quelques points relatifs à l'administration de probiotiques.

Tout d'abord, l'interaction des probiotiques avec d'autres médicaments mais également avec l'alimentation ne sont pas claires. C'est pourquoi la prise de probiotiques est recommandée à distance de toute prise alimentaire ou médicamenteuse (dont la phytothérapie), mais également de toxiques (alcool, tabac, cannabis ou autres) (14).

Au vu des mécanismes d'actions des probiotiques et de la flore intestinale, un autre facteur inconnu majeur est la flore entérique de pré-traitement et ses caractéristiques, qui varient entre les individus mais également au cours de l'âge (5-9).

Pour rappel, le microbiote intestinal endémique s'appauvrit au cours du vieillissement avec une dysbiose physiologique, ce qui sous-tend l'efficacité et l'utilité de la plupart des prophylaxies chez les personnes âgées (6).

Par ailleurs, il est clair que la souche, la dose et la durée des probiotiques utilisés dans diverses études varient considérablement, ce qui rend difficile de tirer des conclusions solides concernant l'utilisation des probiotiques.

En effet, ces deux aspects connexes de souches et de doses dépendances complexifient l'utilisation des probiotiques. Ils sont intrinsèquement liés au microbiote initial du patient en termes de correspondances de souches mais également de seuil d'efficacité.

Malgré tout, un point évident est l'utilisation préférentielle de probiotiques multi-souches plutôt que mono-souche. Le fait d'avoir plusieurs souches incluses dans le probiotique augmente inévitablement les chances d'avoir au moins une souche "compatible" avec le microbiote existant et produisant l'effet souhaité.

Néanmoins, on ne peut uniquement se baser sur l'occurrence de l'efficacité d'une des souches des préparations multi-souches et il nous faut un référentiel clinique de l'efficacité des probiotiques par domaines d'application de façon à augmenter les chances thérapeutiques.

L'utilisation des probiotiques peut être envisagée avec différentes intentions. Ils peuvent se montrer efficaces en traitement propre de symptômes ou de pathologies (ex. troubles fonctionnels digestifs, déséquilibre de la flore vaginale, ...), en accompagnement de thérapies médicamenteuses comme dans le cas de cancers ou de prise d'antibiotiques, mais aussi et surtout en prévention de nombreux troubles et syndromes.

L'étude de notre bibliographie nous montre que la durée du traitement par probiotiques est essentielle, en termes de durée et de début de traitement.

Nous avons vu qu'une durée minimale de traitement est nécessaire afin d'obtenir les effets désirés. La cinétique de mise en place de l'efficacité se révèle souvent plus longue en comparaison des traitements conventionnels (33,50-60).

Un autre point concerne la chronologie de mise en place du traitement qui souvent doit être anticipée ou précoce en regard de l'apparition de symptômes, afin d'obtenir toute l'efficacité du traitement (33,47). Leur prescription doit s'envisager aussi bien avant, que pendant ou qu'après une conséquence de dysbiose.

Une fois de plus, une bonne approche centrée patient et préventive est essentielle à sa prise en charge globale et personnalisée.

En termes de limitations concernant l'administration des probiotiques, plusieurs aspects sont à retenir.

Il nous faut d'abord prendre en considération la durée d'action limitée dans le temps des probiotiques. Toutes les études montrent que la modification de la flore intestinale induite lors de leur prise est temporaire, et nécessite de nouvelles prises régulières pour maintenir les effets souhaités (5,12,14). Ici, la notion de cures de probiotiques au long cours est fondamentale.

D'autre part, la galénique des probiotiques est également à considérer. Il est important de rappeler que les laboratoires doivent produire un produit stable dans le temps, mais également avec une galénique permettant une action ciblée (23,26,29,39).

Par exemple, l'utilisation de gélules gastro-résistantes semble indispensable à une utilisation visant une action sur la flore intestinale.

Or, nous avons pu constater que les autres galéniques visant cette action nécessitent des dosages plus importants, prenant en considération une perte au niveau gastrique.

Il faut noter la nécessité de prise avec un grand verre d'eau, aidant également à passer cette barrière stomacale en modulant l'acidité gastrique.

Par ailleurs, la quantité de bactéries probiotiques présente dans une formulation diminue de manière inéluctable au cours du temps, du fait qu'il s'agit de bactéries vivantes (12,26,39).

Cependant, certaines formulations déshydratées permettent de "réactiver" certaines bactéries lors de leur prise.

Toutes les études que nous avons pu lire ne montrent que très peu d'effets indésirables à la prise de probiotiques. Les seuls effets secondaires rapportés sont principalement des troubles digestifs, avec ballonnements, diarrhées ou douleurs abdominales.

Ces effets peuvent probablement être imputés en grande partie à des microbiotes pré-existants non compatibles du patient, en quantité ou en qualité.

Concernant les contre-indications, la seule retenue jusque-là semble être l'immunodépression sévère, car il existerait un risque de sepsis. Cependant, plusieurs études suggèrent que l'utilisation des probiotiques est sans effets secondaires chez certains patients immuno-déprimés (12, 44, 83-86).

C'est le cas par exemple dans le traitement ou la prévention des effets secondaires de chimiothérapie, ou encore comme traitement adjuvant au traitement antirétroviral chez des patients séropositifs au VIH afin de prévenir encore une fois les effets indésirables de ce traitement.

Ces deux derniers points donnent aux probiotiques un profil de sécurité tout à fait acceptable dans leur utilisation et complètement rassurant pour la population générale.

9. Probiotiques délivrés en pharmacies et prescrits par le MG

Une des intentions secondaires de cette thèse était de produire une synthèse des études ou méta-analyses existantes, afin d'établir des recommandations générales quant à l'usage des souches probiotiques selon leur champ d'action connu.

Mais devant la diversité et l'exotisme parfois des protocoles utilisés dans les études, cet objectif n'a pas été réalisable.

Cela se vérifie de par la multiplicité de formules probiotiques délivrées en pharmacies ou bien prescrites par le médecin généraliste. L'existence de cette diversité de formules probiotiques présentes dans le commerce est certainement le résultat direct de la diversité des protocoles expérimentaux que l'on peut trouver dans les études.

En l'état, il semble raisonnable de conseiller leur utilisation au cas par cas avec des patients réceptifs, et ce, de façon à la fois préventive et thérapeutique.

C'est pourquoi de nouvelles études de protocoles sont nécessaires dans le domaine des probiotiques afin d'obtenir des indications claires quant à leur application clinique dans le cadre de la prévention mais aussi du traitement des maladies, et ainsi de mieux guider les médecins dans leurs prescriptions ou recommandations.

Par ailleurs, une communication claire et précise des sociétés savantes et des instances médicales sur le sujet semble nécessaire afin d'encadrer les futures formations des praticiens.

Ces formations devraient être axées sur un aspect très pratique de mise en application des probiotiques, précisant bien les cadres de prescriptions ou de recommandations des probiotiques.

Comme nous l'avons vu au cours de notre étude, les pharmaciens jouent un rôle important dans la prise en charge des patients. Il nous semble donc évident que ces formations devraient être réalisées de manière synchrone ou parallèle avec les pharmaciens, permettant une homogénéisation des pratiques.

Depuis environ 5 ans, les publications en recherche clinique sont de plus en plus cohérentes, randomisées et utilisables en tant que telles.

Dans le même temps, de nombreux sujets sont adressés dans de nouveaux domaines tels que l'oncologie, les maladies auto-immunes, les pathologies neuropsychiatriques ou encore en réanimation... où les probiotiques sont considérés comme traitement à part entière.

La prise en compte du microbiote via la prescription de probiotiques est probablement l'arme thérapeutique de demain pour de très nombreuses pathologies.

Conclusion

L'étude de la littérature a mis en évidence qu'une consommation régulière et adéquate de probiotiques peut produire un certain nombre d'avantages bénéfiques pour notre santé, avec notamment une diminution des facteurs de risques aussi bien gastriques que cardio-vasculaires ou bien neuropsychologiques.

Notre recherche montre une forte adhésion de la patientèle, et particulièrement des femmes, pour l'utilisation des probiotiques, et ce indépendamment de leur coût.

Les médecins généralistes ne sont prescripteurs que d'une délivrance sur trois, les motifs principaux étant l'accompagnement d'un traitement antibiotique avec prévention des effets indésirables, puis de façon générale le traitement des troubles digestifs fonctionnels.

Dans ce contexte, nous avons pu constater que la prévention tient une place importante dans les motifs de délivrance à la demande directe du patient.

C'est pourquoi une approche plus individuelle, à la fois anthropocentrée et holistique, des patients nous apparaît comme une évidence, et ce à travers une prise en charge plus proactive que réactive.

Il nous faut davantage crédibiliser la relation médecin-patient en regard de la relation médecin-malade.

Sous réserve de compréhension de la part de la patientèle et d'une modification de son comportement, une approche anticipative des problèmes de santé peut être ainsi envisagée de manière plus sereine par le médecin généraliste.

Cela nous semble tout à fait en accord avec les attentes de la société actuelle et est également conforté par les résultats de notre étude, qui montrent une adhésion importante des patients dans le domaine de la prévention en général et de l'usage des probiotiques en particulier.

La diversité de probiotiques prescrits, relevée dans cette étude, s'explique certainement par le nombre toujours plus important de probiotiques commercialisés chaque année.

Au cours de notre état de l'art, nous avons pu identifier une quantité astronomique ainsi qu'une très large diversité de qualité des publications sur le sujet.

Cette anarchie de publications est probablement à l'origine des doutes persistants de nombreux cliniciens quant aux effets bénéfiques des probiotiques sur la santé voire leur prescription en soins primaires.

Prioritairement, il est surtout nécessaire aujourd'hui de réaliser de nouvelles études solides et pragmatiques afin d'obtenir des indications claires et lisibles quant à leur application clinique, aussi bien dans le cadre de la prévention que du traitement des maladies.

Secondairement, une communication précise et sans ambiguïté des sociétés savantes et de l'Académie sur le sujet permettrait d'encadrer les pratiques des professionnels de santé.

Dans ce contexte, une formation ad-hoc des médecins généralistes est envisageable leur permettant ainsi de se réapproprier la prescription de probiotiques dans leur pratique quotidienne. Cette formation enfin garantirait l'efficacité et la sécurité d'utilisation des probiotiques.

De fait, il serait peut-être judicieux de mettre en place un DU/DIU afin de couvrir le vaste domaine des microbiotes et des probiotiques, formation ouverte également aux pharmaciens.

En conclusion, nous nous devons d'aborder le microbiote intestinal et l'utilisation des probiotiques en toute confiance devant son potentiel extrêmement vaste.

Cette approche encore mal connue et peu utilisée vient s'inscrire en complément de l'arsenal préventif et thérapeutique déjà existant, autorisant des prises en charge davantage personnalisées en soins primaires par le médecin généraliste.

Références bibliographiques

1. Chaplin AV, Rebrikov D, Boldyreva MN. The human microbiome. Bulletin of Russian State Medical University. 1 mars 2017;6:5-13.
2. Kelly P. Nutrition, intestinal defence and the microbiome. Proc Nutr Soc. mai 2010;69(2):261-8.
3. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. Nutrients. 11 déc 2014;6(12):5786-805.
4. Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria. European Urology. 1 août 2015;68(2):173-4.
5. Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. Can J Microbiol. 17 juill 2010;56(8):611-50.
6. Practitioners TRAC of G. RACGP - The gut microbiome [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/april/the-gut-microbiome/#9>
7. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA. 15 mars 2011;108 Suppl 1:4586-91.
8. Claesson M, Jeffery I, Conde S, Power S, O'Connor E, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. 13 juill 2012;488:178-84.
9. Hoppenot I. L'évolution du microbiote intestinal au cours du vieillissement. Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 12 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/nutrition/levolution-du-microbiote-intestinal-au-cours-du-vieillissement>
10. Schwartz A. Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease. Springer; 2016. 160 p.
11. Marchesi JR. The Human Microbiota and Microbiome. CABI; 2014. 209 p.
12. Rofes C. Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques. Toulouse III Paul Sabatier; 2014.
13. Collège des Universités en Hépatogastro-Entérologie. Microbiote et immunité intestinale. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier-Masson. 2014. p. 13. (DFGSM 2-3).
14. Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, et al. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. J Immunol Res [Internet]. 2015 [cité 4 févr 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451779/>
15. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 27 mars 2014;157(1):121-41.
16. Daugé V, Naudon, Rabot S, Vermersch P. L'impact du microbiote sur l'axe intestin-cerveau : de la physiologie à la pathologie. La Revue des Microbiotes. juin 2015;4-11.

17. Sender E. Le microbiote allié de notre cerveau. Science et Avenir [Internet]. sept 2016; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135
18. Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. Hépatogastro- & Oncologie Digestive. 1 nov 2010;17(6):511-20.
19. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne. juin 2016;37(6):418-23.
20. Microbiote: des bactéries qui nous veulent du bien [Internet]. CNRS Le journal. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://lejournald.cnrs.fr/articles/microbiote-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>
21. Burcelin R, Zitvogel L, Fond G, Sokol H. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2016. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
22. Metchnikoff E, Mitchell PC (Peter C. The prolongation of life : optimistic studies [Internet]. New York & London : G.P. Putnam's Sons; 1908 [cité 4 févr 2020]. 380 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/prolongationoflife00metc>
23. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, éditeurs. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2006. 50 p. (FAO food and nutrition paper).
24. Alonso Z. Analyse des pratiques sur la prescription de probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de la Communauté Urbaine de Bordeaux. Bordeaux; 2018.
25. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. J Clin Gastroenterol. déc 2016;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015:S116-9.
26. Probiotiques et Prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2017.
27. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics : Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 12 févr 1965;147(3659):747-8.
28. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. mai 1989;66(5):365-78.
29. Barraud D, Gibot S. Probiotiques en réanimation. Lavoisier. 2016;
30. Rigobelo E. Probiotics. Intech. 2012. 635 p.
31. Leroy F, Falony G, De Vuyst L. Latest Developments in Probiotics. In: Meat Biotechnology. 2008. p. 217-29.
32. Holzapfel WH, Haberger P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. Int J Food Microbiol. 26 mai 1998;41(2):85-101.
33. Milliot-Stoclin R. Les probiotiques : VENI VIDI MICI. Lille 2; 2015.
34. Tomasik PJ, Tomasik P. Probiotics and Prebiotics. Cereal Chemistry. 2003;80(2):113-7.

35. Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International*. 31 déc 2002;35:109-16.
36. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. juin 1995;125(6):1401-12.
37. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2015;60 Suppl 2:S108-121.
38. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-14.
39. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*. 1 juin 2014;16(2):33-43.
40. Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. /data/revues/00079960/00420HS2/69/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/79245>
41. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 17 août 2010;107(33):14691-6.
42. Jarlborg M, Alpizar-Rodriguez D, Baillet A, Finckh A. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-597/Microbiotes-et-rhumatismes-inflammatoires>
43. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis*. juin 2014;17(5):519-27.
44. Nazir Y, Hussain SA, Abdul Hamid A, Song Y. Probiotics and Their Potential Preventive and Therapeutic Role for Cancer, High Serum Cholesterol, and Allergic and HIV Diseases. *BioMed Research International* [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/3428437/>
45. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 7 avr 2001;357(9262):1076-9.
46. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. août 2007;62(2):215-20.
47. Korpela R, Niittynen L. Probiotics and irritable bowel syndrome. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1 févr 2012;23(s2):18573.
48. Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. *Nutrients* [Internet]. 4 nov 2019 [cité

49. Ahn SB, Jun DW, Kang B-K, Lim JH, Lim S, Chung M-J. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*. 5 avr 2019;9(1):1-9.
50. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, Bonci E, Cavataio F, Di Prima L, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. juin 2005;37(6):432-8.
51. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics*. 15 nov 2013;13(1):186.
52. Shenassa ED, Brown M-J. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics*. oct 2004;114(4):e497-505.
53. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics*. 1 janv 2007;119(1):e124-30.
54. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. sept 2010;126(3):e526-533.
55. Indrio F, Mauro AD, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1 mars 2014;168(3):228-33.
56. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *The Journal of Pediatrics*. 1 janv 2015;166(1):74-78.e1.
57. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio M e., Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial Microbes*. 1 janv 2015;6(3):245-51.
58. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. nov 2010;299(5):G1087-1096.
59. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Locatelli E, Di Gioia D, Oggero R, et al. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol*. 30 juin 2011;11:157.
60. Aloisio I, Santini C, Biavati B, Dinelli G, Cencič A, Chingwaru W, et al. Characterization of *Bifidobacterium* spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol*. déc 2012;96(6):1561-76.
61. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. juin 2015;34(3):335-40.

62. Kerac M, Bunn J, Seal A, Thindwa M, Tomkins A, Sadler K, et al. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. *Lancet*. 11 juill 2009;374(9684):136-44.
63. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 1 févr 2013;339(6119):548-54.
64. Mareschal J, Schrenzel J, Lazarevic V, Genton L. Microbiote et dénutrition : état des lieux. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. juin 2018 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-610/Microbiote-et-denutrition-etat-des-lieux>
65. Bindels LB, Beck R, Schakman O, Martin JC, De Backer F, Sohet FM, et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37971.
66. Bindels LB, Neyrinck AM, Claus SP, Le Roy CI, Grangette C, Pot B, et al. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia. *ISME J*. 2016;10(6):1456-70.
67. Sivamaruthi B, Kesika P, Chaiyasut C. A Mini-Review of Human Studies on Cholesterol-Lowering Properties of Probiotics. *Scientia Pharmaceutica*. 14 oct 2019;87.
68. Ooi L-G, Liong M-T. Cholesterol-Lowering Effects of Probiotics and Prebiotics: A Review of in Vivo and in Vitro Findings. *International Journal of Molecular Sciences*. juin 2010;11(6):2499-522.
69. Role and Mechanisms Lowering Cholesterol by Dietary of Probiotics and Prebiotics: A Review. 2019;19(8):737-46.
70. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaíno F, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep*. avr 2017;19(4):26.
71. Upadrasta A, Madempudi RS. Probiotics and blood pressure: current insights. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:33-42.
72. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, Moghadasian MH. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct*. févr 2016;7(2):632-42.
73. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Mueller NT, Li T. Probiotics for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*. 3 sept 2019;8(1):227.
74. Lye H-S, Kuan C-Y, Ewe J-A, Fung W-Y, Liong M-T. The Improvement of Hypertension by Probiotics: Effects on Cholesterol, Diabetes, Renin, and Phytoestrogens. *Int J Mol Sci*. 27 août 2009;10(9):3755-75.
75. Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract - A Review. *Pediatric Infectious Diseases: Open Access* [Internet]. 8 sept 2016 [cité 21 avr 2020];1(3). Disponible sur: <https://pediatric-infectious-disease.imedpub.com/abstract/probiotics-and-the-upper-respiratory-tract--a-review-11295.html>

76. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 [cité 21 avr 2020];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006895.pub3/full/fr>
77. Araujo GV de, Oliveira Junior MH de, Peixoto DM, Sarinho ESC. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. oct 2015;91(5):413-27.
78. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. nov 2008;101(11):1722-6.
79. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 7 août 2016 [cité 21 avr 2020];95(31). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979858/>
80. Bohbot J-M, Lepargneur J-P. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 janv 2012;40(1):31-6.
81. di Domizio J, Pagnoni A, Huber M, Hohl D, Gilliet M. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre. *Revue Médicale Suisse*. 2016;12(512):660-4.
82. Lolou V, Panayiotidis MI. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation*. juin 2019;5(2):41.
83. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A, et al. Effect of Probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on Microbial Translocation and Inflammation in HIV-Treated Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. mars 2015;68(3):256–263.
84. Whaling M, Luginaah I, Reid G, Hekmat S, Thind A, Mwanga J, et al. Perceptions about Probiotic Yogurt for Health and Nutrition in the Context of HIV/AIDS in Mwanza, Tanzania. *Journal of health, population, and nutrition*. 1 mars 2012;30:31-40.
85. Carter GM, Esmaeili A, Shah H, Indyk D, Johnson M, Andreae M, et al. Probiotics in Human Immunodeficiency Virus Infection: A Systematic Review and Evidence Synthesis of Benefits and Risks. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 29 juill 2016 [cité 22 avr 2020];3(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063545/>
86. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets*. févr 2012;11(1):3-14.
87. Yu A-Q, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr Cancer*. juin 2016;68(4):535-44.
88. George Kerry R, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis*. 1 juill 2018;26(3):927-39.
89. Martin CR, Larkin D. Probiotics in Mental Health [Internet]. CRC Press. 2018 [cité 4 févr 2020]. 162 p. Disponible sur: <https://www.crcpress.com/Probiotics-in-Mental-Health/Martin-Larkin/p/book/9781466573567>

90. DICOM_Lisa.C. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
91. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 avr 2019;17(5):809-17.
92. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 nov 2016;56(6):680-6.
93. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 8: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2018. *EFSA Journal*. 24 janv 2018;e05315.
94. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1 févr 2014;13(2):227-39.
95. Définition - Unité urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine | Insee [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1501>
96. Nombre d'officines pour 100.000 habitants - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines-pour-100.000-habitants>
97. Occupation du territoire et mobilités : une typologie des aires urbaines et du rural – La France et ses régions | Insee [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1372500?sommaire=1372505>
98. Coffin B. Troubles fonctionnels intestinaux et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *POST'U*. 2015;207-2012.
99. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/frequence-des-troubles-fonctionnels-gastro-inte>

Annexes

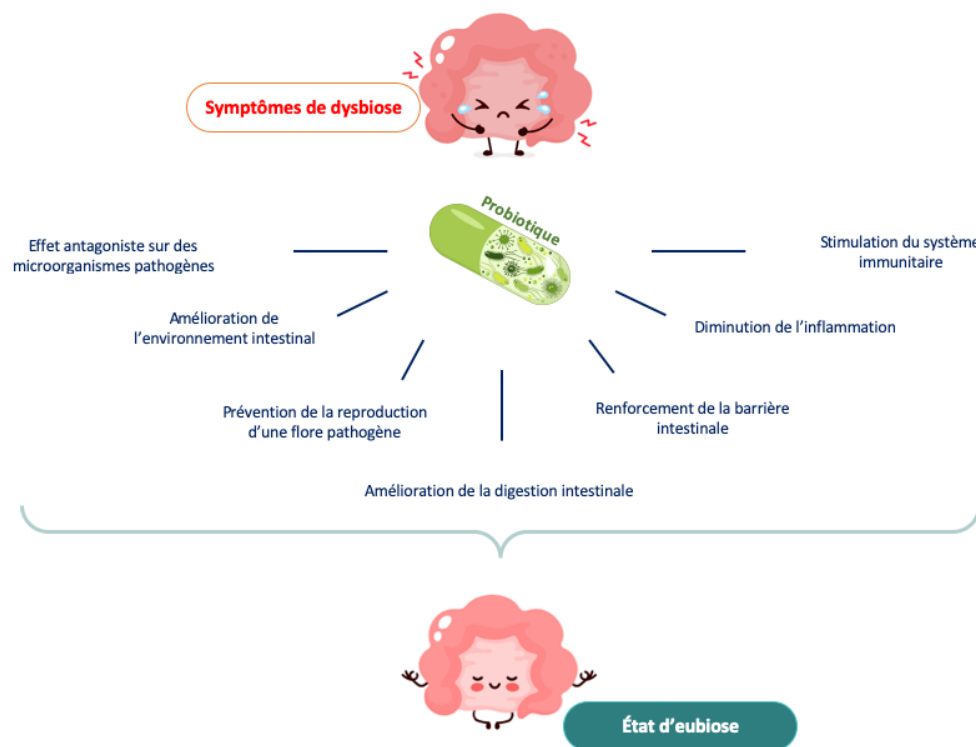
Annexe 1. Mécanismes d'action des probiotiques : cas de l'appareil digestif.....	87
Annexe 2. Mécanismes d'action des probiotiques sur la flore intestinale.	89
Annexe 3. Critères de reconnaissance des souches probiotiques.	90
Annexe 4. Les probiotiques dans l'alimentation.	91
Annexe 5. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé.	92
Annexe 6. Études cliniques en cours sur la modulation thérapeutique du microbiote intestinal chez des patients avec une NAFLD (48).	109
Annexe 7. Première et deuxième pages du questionnaire de l'étude.	110
Annexe 8. Nom commercial des probiotiques délivrés en officine et souches bactériennes les composant.	112
Annexe 9. Unités urbaines en Corrèze, selon l'INSEE.	113
Annexe 10. Répartition de la population par tranches d'âge en Corrèze, selon l'INSEE.	120

Annexe 1. Mécanismes d'action des probiotiques : cas de l'appareil digestif.

Nous savons maintenant que l'intervention pharmacologique ou nutritionnelle des probiotiques sur l'écosystème gastro-intestinal contribue à optimiser la symbiose entre la flore endogène et son hôte.

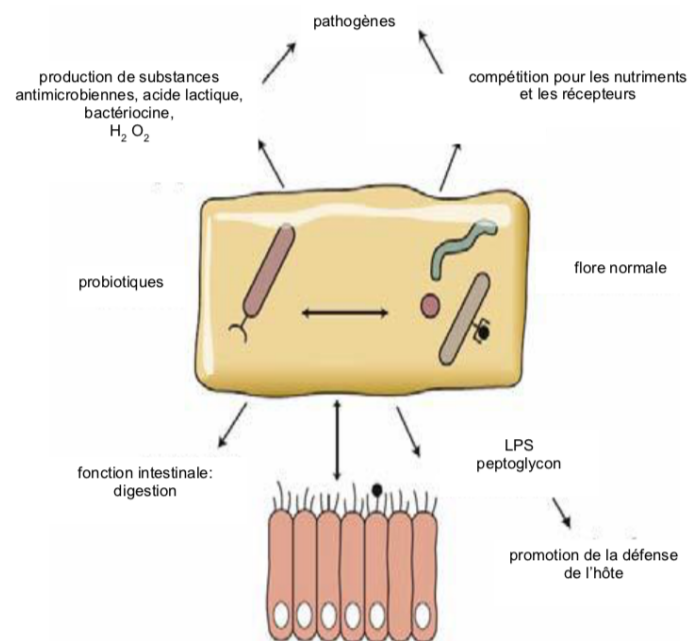
Les probiotiques influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des micro-organismes potentiellement pathogènes.

Ils affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux, par une interaction avec des microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels que les acides gras à chaîne courte et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques. Ces mécanismes peuvent induire : un antagonisme envers des pathogènes potentiels, améliorer l'environnement intestinal, renforcer la barrière intestinale, diminuer l'inflammation et renforcer la réponse immune contre la stimulation antigénique.



De la dysbiose à l'eubiose : actions du probiotique.

On pense que ces phénomènes induisent la plupart des effets positifs, y compris la réduction de l'incidence et de la sévérité des diarrhées. Il s'agit là de l'utilisation la plus largement reconnue des probiotiques (26).



Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte (26).

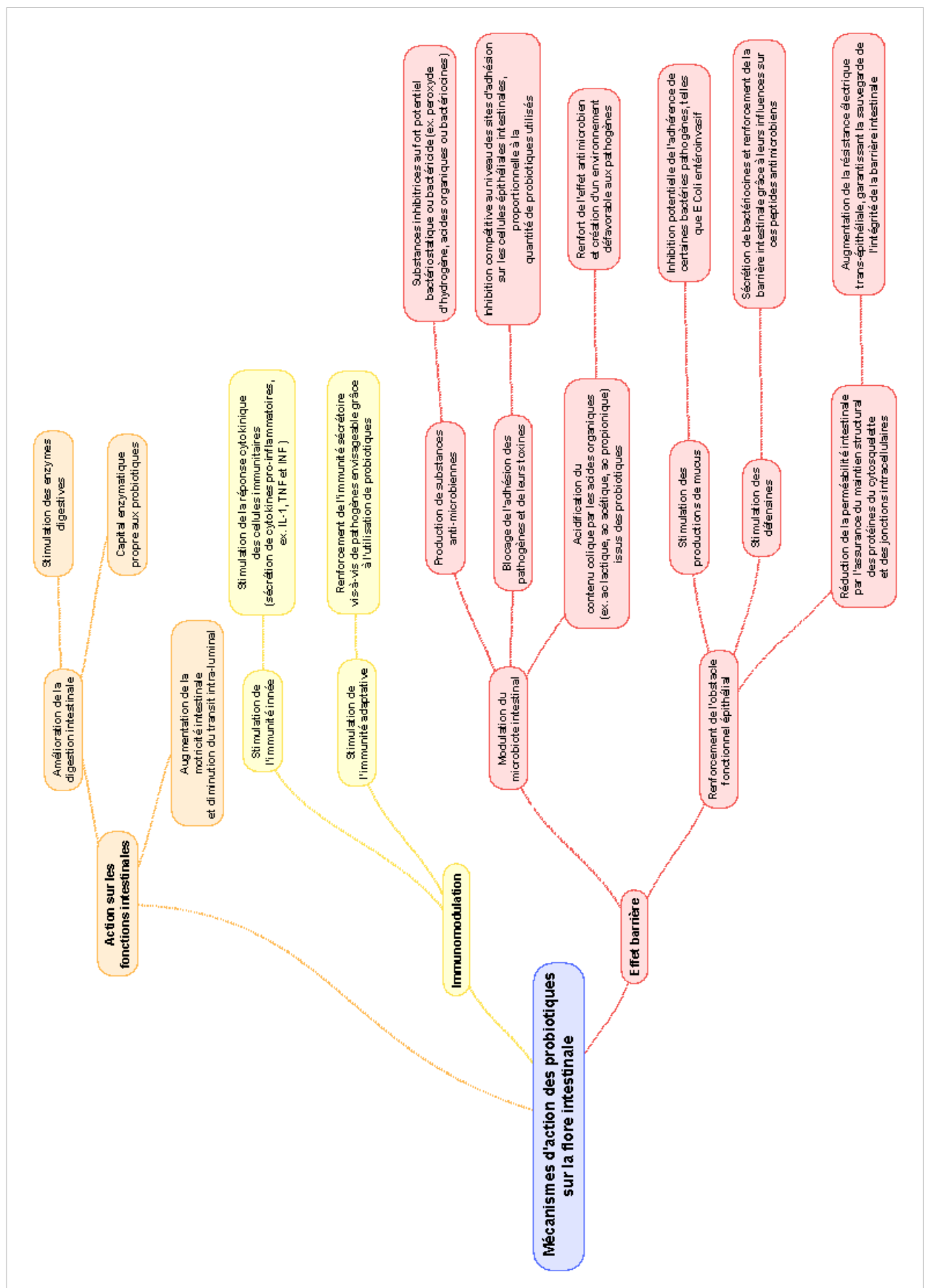
A l'instar du microbiote, les probiotiques exercent leurs effets bénéfiques par trois mécanismes, avec des différences importantes observées entre les souches probiotiques (37).

Les principaux mécanismes à retenir sont :

- **l'amélioration de la digestion intestinale** par augmentation de la motricité intestinale et diminution du transit intra-luminal,
- **l'immuno-modulation** par stimulation de l'immunité innée et adaptative,
- **l'effet-barrière** par modulation du microbiote intestinal et renforcement de l'obstacle fonctionnel épithélial, qui amène à la création d'un environnement défavorable aux pathogènes de manière générale.

Les mécanismes d'action au niveau digestif sont synthétisés dans la figure ci- dessous (23,26,33,38).

Annexe 2. Mécanismes d'action des probiotiques sur la flore intestinale.



Annexe 3. Critères de reconnaissance des souches probiotiques.

Le choix du probiotique est conditionné par ses propriétés et donc par la souche dont il est issu.

Un produit reconnu comme probiotique doit donc présenter un certain nombre de caractéristiques qui permettent une identification précise de la souche et un encadrement de son utilisation.

Pour ce faire, il doit répondre à 6 critères distincts avant sa commercialisation (23,26,29,39) :

- l'identification de la souche, de l'espèce et du genre ;
- l'innocuité totale pour l'homme ;
- la nécessité d'attachement et d'interaction avec les cellules de la muqueuse digestive ;
- la stabilité de fabrication, du stockage jusqu'à l'ingestion des probiotiques ;
- la résistance aux conditions gastro-intestinales ;
- la capacité d'induire un bénéfice pour l'hôte.

Ci-dessous, un tableau récapitulatif et synthétique des critères de reconnaissance des souches probiotiques.

Tableau récapitulatif des différents critères de sélection des probiotiques.

Critères de sécurité	• Identification taxonomique précise • Historique de non-pathogénicité et non-invasion de l'épithélium intestinal • Pas de transmission possible de gènes
Critères fonctionnels	• Tolérance à l'acidité gastrique, à la bile et aux enzymes digestives • Adhésion aux cellules intestinales et persistance dans le tractus intestinal • Immuno-modulation • Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé
Critères technologiques	• Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini • Conservation des propriétés probiotiques après production • Non modification des propriétés organoleptiques du produit fini

La problématique majeure en regard des critères de reconnaissance des probiotiques repose sur le fait que la moitié des caractéristiques d'inclusion sont discutables, car laboratoire-dépendante en termes de qualité et de quantité.

Annexe 4. Les probiotiques dans l'alimentation.

De nombreux aliments couramment consommés contiennent également des bactéries vivantes considérées comme bénéfiques pour la santé et pourraient être considérés comme probiotiques. Mais si on s'en tient à la définition *stricto sensu*, ce ne sont pas des probiotiques étant donné qu'ils n'ont pas forcément fait preuve de leur efficacité dans des études scientifiques contrôlées.

Top10 Aliments riches en Probiotiques



Top 10 des aliments riches en probiotiques.

A l'instar du microbiote, les probiotiques sont sensibles également aux facteurs exogènes qui le modulent, dont l'alimentation, et particulièrement les aliments OGM, le sucre, le gluten, l'alcool (à l'exception du vin rouge). L'excès d'hygiène et les mauvaises habitudes de sommeil sont également néfastes pour les probiotiques.

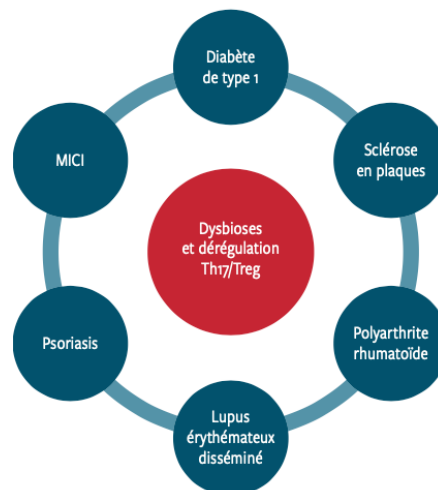
Annexe 5. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé.

Stimulation du système immunitaire

L'une des propriétés clés des micro-organismes probiotiques est la modulation du système immunitaire de l'hôte. Selon que l'on s'adresse à l'individu sain ou présentant une pathologie liée à un dysfonctionnement immunitaire (allergies, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI), leurs effets peuvent être très différents (40).

Les probiotiques présentent l'intérêt d'être des « bactéries amies » qui aident le microbiote intestinal à restaurer ses propriétés et son équilibre. Ils permettent d'empêcher la prolifération des germes indésirables. Administrés oralement en quantité adéquate, ils modulent positivement les mécanismes de défense assurés par nos muqueuses et notre système immunitaire (41). Des études ont montré que la dysbiose influence directement l'équilibre entre la réponse Th17/Treg en faveur des lymphocytes Th17, impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes où la dysbiose semble jouer un rôle important.

Différentes maladies liées au système immunitaire où une dysbiose semble jouer un rôle pathogénique via un déséquilibre entre la réponse Th17 et Treg.
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



*Dysbiose et maladies auto-immunes,
d'après (42).*

A l'instar de ce modèle, une modification de la composition du microbiote (ou dysbiose) chez des individus prédisposés pourrait activer l'immunité innée et adaptative et déclencher la maladie (42).

De nouvelles pistes thérapeutiques apparaissent, notamment certains probiotiques adaptés au type de microbiote de chaque malade, ou, peut-être à l'avenir, des thérapies par transplantation fécale (43).

Diminution des allergies

Bien que la plupart des réactions allergiques ne soient pas cliniquement sévères, certaines d'entre elles telles que l'asthme, la dermatite atopique, l'anaphylaxie et la rhino-conjonctivite peuvent être mortelles sans traitement approprié. Des preuves récentes suggèrent que l'exposition aux bactéries au début de la vie peut avoir un rôle protecteur contre les allergies (33).

Plusieurs études ont démontré que la flore intestinale des enfants nés par voie basse et allaités sont sujets à la colonisation par les bactéries *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* tandis que ceux nés par césarienne et les nourrissons nourris au lait maternisé ont tendance à avoir une flore plus complexe, composée principalement de coliformes et de bactéroïdes.

Par conséquent, la plupart des nourrissons nés par césarienne ou nourris au biberon ont une prévalence significativement plus faible de bifidobactéries. Ils sont plus sujets à des allergies respiratoires fréquentes.

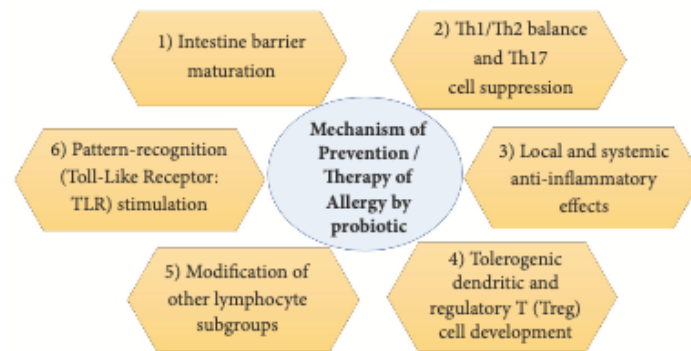
Cette étude a indiqué que la composition du microbiote intestinal a un rôle important dans la prévention et le traitement des allergies. Par conséquent, il existe un intérêt positif évident de la modification de la flore gastro-intestinale en utilisant la supplémentation probiotique dans le traitement des allergies.

Effets antiallergiques des probiotiques dans différentes études (44).

Types of allergy	Probiotic microorganisms	Outcomes	Ref.
Eczema and rhinoconjunctivitis	<i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i>	Supplementation of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> to high-risk infant for 4 years significantly shows protective effect and reduce the prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis by 50%.	[66]
Atopic dermatitis	<i>Lactobacillus plantarum</i> CJLP133	Fourteen weeks supplementation of <i>L. plantarum</i> CJLP133 showed beneficial impact to all the atopic dermatitis patients compared to the control group.	[67]
Allergic rhinitis	<i>Lactobacillus salivarius</i>	The study found that <i>Lactobacillus salivarius</i> treatment reduces rhinitis symptoms and drug usage in children with allergic rhinitis.	[68]
Asthma and allergic rhinitis	<i>Lactobacillus gasseri</i>	Pulmonary function and peak expiratory flow rates (PEFR) increased significantly, and the clinical symptom scores for asthma and allergic rhinitis decreased in the probiotic-treated patients as compared to the controls.	[12]

Les premières études sur le sujet montrent que l'administration de probiotiques chez des enfants allergiques améliore significativement la symptomatologie et modifie un certain nombre de marqueurs de l'allergie (45,46).

Récemment, Ozdemir a décrit le mécanisme potentiel des probiotiques dans la prévention et le traitement des allergies.



Potentiels mécanismes d'action antiallergiques des probiotiques (44).

En résumé, l'effet protecteur des probiotiques se résumerait à des modifications de la perméabilité intestinale lors des périodes de réactivité allergique, à un renforcement de la barrière immune intestinale, ou encore à des modifications de la flore intestinale.

Les résultats encore contradictoires ne permettent aujourd'hui aucune recommandation en ce qui concerne l'utilisation des probiotiques dans la prévention et le traitement de l'allergie mais les perspectives sont prometteuses (33).

Rôle dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

L'origine des MICI n'est que partiellement élucidée à ce jour. Les lésions inflammatoires observées sont en effet secondaires à une hyper-activation du système immunitaire intestinal. Des facteurs génétiques et environnementaux tels que le mode de vie, les prédispositions héréditaires ainsi que des modifications du microbiote ou de la perméabilité intestinale jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale responsable des lésions (33).

Réduction du risque de diarrhée

La diarrhée aigüe infectieuse

Afin de mettre en évidence cette influence positive exercée par les probiotiques sur la survenue et la sévérité des épisodes de diarrhées infectieuses, des études randomisées et de méta-analyses ont été réalisées et sont listées ci-dessous.

Effet curatif

Les recherches montrent que des probiotiques administrés au sein d'une population hétérogène (adultes et enfants) souffrant de diarrhées infectieuses réduisent très clairement la durée de ces épisodes infectieux et sont capables d'en prévenir l'apparition.

Ainsi certaines souches telles que *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* ou *Streptococcus thermophilus* ont été étudiées au cours de

méta- analyses et ont présenté une efficacité dans la réduction de la durée des épisodes diarrhéiques.

Effet préventif

Dans la prévention des diarrhées infectieuses, plusieurs types d'études ont été conduits. Les études retrouvent une diminution significative du risque de diarrhée nosocomiale avec l'ajout de deux souches *B. bifidum* et *S. thermophilus* au lait usuel, un risque réduit de la fréquence des diarrhées de plus de 3 jours avec l'administration de *L. rhamnosus* GG.

Saccharomyces boulardii a fait l'objet de plusieurs essais cliniques pour le traitement de la gastro-entérite de l'enfant qui mettent en évidence une réduction significative du risque de survenue de diarrhée.

Toutes ces observations indiquent que les probiotiques sont efficaces dans le traitement et la prévention de la diarrhée mais ces actions semblent cependant souche-spécifiques et très variables suivant la situation clinique observée et la zone géographique étudiée.

La diarrhée associée à l'antibiothérapie

Les mécanismes de survenue de la diarrhée associée à l'antibiothérapie sont variables: la destruction plus ou moins importante de la flore endogène (donc une perte de l'effet barrière), une augmentation de la quantité de glucides non dégradés par les bactéries intestinales (pouvant induire une diarrhée osmotique) et enfin la prolifération de germes pathogènes sélectionnés par l'antibiothérapie.

Les probiotiques sont depuis longtemps utilisés pour prévenir les perturbations digestives associées à l'antibiothérapie.

Plusieurs travaux montrent que certaines souches ont un intérêt, particulièrement *Saccharomyces boulardii* pour la prévention de la diarrhée et de la récurrence de *Clostridium difficile*.

Une autre souche probiotique a fait l'objet de recherches, il s'agit de *Lactobacillus rhamnosus* GG. Un essai récent a montré une réduction de l'incidence et de la durée des diarrhées chez des enfants ayant reçu ce probiotique.

La diarrhée du voyageur

Les études portant sur les probiotiques ont montré des résultats très variables. Aucune efficacité notable n'a été réellement décrite dans le cadre du traitement curatif. En revanche, quelques probiotiques ont révélé un intérêt en prévention de la diarrhée du voyageur :

- l'administration de *S. boulardii* a montré une diminution de l'apparition de diarrhée, cependant son efficacité semble variable suivant la destination,
- une autre souche *Lactobacillus rhamnosus* GG conférerait une protection contre la diarrhée pour des destinations spécifiques,

- un mélange de probiotiques contenant *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus*, et *Streptococcus thermophilus* réduisait de manière significative la fréquence des diarrhées.

Enfin, une méta-analyse a montré que 85% des diarrhées du voyageur ont été empêchées par la prise de probiotiques, révélant ainsi l'efficacité des probiotiques en termes de prévention. Aucun effet secondaire important n'a par ailleurs été rapporté.

La variabilité des résultats observés pourrait s'expliquer par la divergence des agents infectieux incriminés d'une destination à l'autre (33).

Réduction des troubles fonctionnels intestinaux (TFI)

Le rôle de la flore intestinale dans la pathogénie des TFI est suggéré par de nombreux travaux.

Les personnes atteintes de TFI présentent très souvent une microflore anormale avec un très grand nombre de bactéries anaérobies facultatives telles que *Klebsiella* et des entérocoques, ainsi qu'une réduction des lactobacilles et des bifidobactéries.

Ainsi, les études montrent :

- une réduction avec *S. boulardii* de la diarrhée fonctionnelle sans amélioration des autres symptômes,
- une amélioration significative de la symptomatologie sous *Bifidobacterium infantis*,
- une réduction des douleurs abdominales et de l'ensemble des symptômes sous *Lactobacillus plantarum* 299V,
- une amélioration des TFI sous *Streptococcus faecium* (47),
- une réduction des ballonnements intestinaux sans effet significatif sur le transit ou la douleur abdominale sous VSL# 3 (cocktail probiotique composé de lactobacilles et de bifidobactéries) chez des patients à tendance diarrhéique,
- sous un cocktail de plusieurs souches probiotiques contenant *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA104 (Lactibiane Référence®), une réduction notable de la douleur abdominale entre la première et la dernière semaine de traitement par probiotique et un nombre de selles plus important chez les patients constipés.

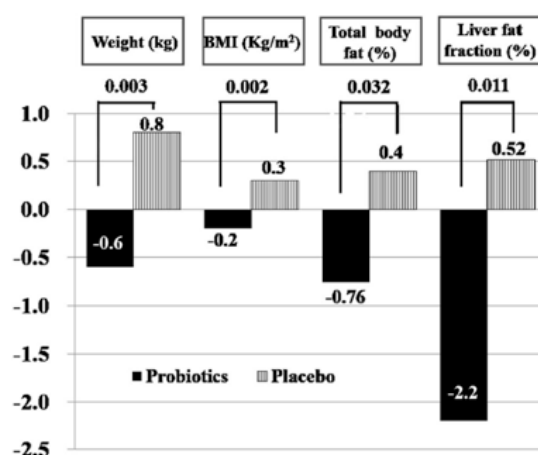
Ainsi grâce à l'influence exercée sur la flore, leurs propriétés immuno-modulatrices et leurs activités anti-inflammatoires, les probiotiques pourraient apporter leur contribution également dans le syndrome de l'intestin irritable.

Rôle dans la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD)

De nouvelles preuves ont mis en évidence l'implication du microbiote intestinal et des endotoxines dérivées de l'intestin en tant que contributeurs actifs à la physiopathologie de la NAFLD, probablement en raison de la proximité anatomo-fonctionnelle étroite entre l'intestin et le foie (48).

Une étude récente montre déjà des effets bénéfiques, tels qu' une réduction significative du poids et de la graisse intra-hépatique chez des patients obèses avec NAFLD lors de l'administration d'un cocktail de probiotiques (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. pentosaceus*, *B. lactis*, *B. breve*) contenant 10^9 UFC / 1,4g, pendant 12 semaines (49).

L'effet des probiotiques sur le développement des NAFLD et sur le syndrome métabolique est actuellement étudié dans des essais cliniques de plus grande envergure et à long terme (annexe 6).



Modifications de poids et de graisse corporelle, selon le traitement (49).

L'utilisation de la supplémentation en probiotiques apparait comme une approche thérapeutique prometteuse et sûre, soulignant la restauration de la microflore intestinale comme « pierre angulaire » de la norme de soins cliniques des patients avec NAFLD.

Renforcement du traitement d'infection à *Helicobacter pylori*

Le taux d'échec de traitement en ce qui concerne l'éradication de cette bactérie est aujourd'hui estimé à 25- 30% en raison de la résistance aux antibiotiques mais aussi des problèmes de tolérance associés à la bi-antibiothérapie.

Une méta-analyse récente regroupant 14 essais randomisés contrôlés révèle que l'association de diverses souches probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries) au traitement spécifique d'*H. pylori* (inhibiteur de la pompe à protons et antibiotiques) offre de meilleurs résultats quant à l'élimination de ce germe. L'étude montre également le rôle préventif exercé par les probiotiques sur les effets indésirables digestifs de l'antibiothérapie (33).

Actuellement, les preuves sont encore insuffisantes pour pouvoir envisager le recours à un probiotique seul, sans antibiothérapie concomitante dans l'éradication d'*H. pylori*. Les probiotiques pourraient cependant être utilisés comme thérapie adjuvante à l'éradication de la bactérie.

Traitement et prévention de la colique du nourrisson

Malgré quarante ans de recherche, l'étiologie des coliques infantiles reste insaisissable (50). La littérature actuelle suggère plusieurs mécanismes à leur origine, tels que le comportement, l'intolérance et les allergies alimentaires, le manque de maturité des fonctions intestinales et la dysmotilité intestinale (51).

A travers une revue complète de 5 études, Shenassa et al. ont identifié un lien possible entre le tabagisme maternel et les coliques infantiles, qui peut être expliqué par une augmentation des taux plasmatiques et intestinaux de motiline (52).

Des études récentes ont montré que le microbiote intestinal des nourrissons atteints de coliques est caractérisé par une faible quantité de lactobacilles et une quantité accrue de bactéries coliformes, ce qui a été identifié comme une cause possible de dysmotilité intestinale et d'augmentation de la production de flatulences.

Dans la pratique, le seul probiotique utilisé pour les coliques infantiles est le *Lactobacillus reuteri* (cultures de type américaine 55730 ou DSM 17 938). Cette souche bactérienne peut améliorer les symptômes de la colique du nourrisson en comparaison à l'administration de siméticone (53,54) en une semaine de traitement, réduire l'apparition de coliques, de reflux gastro-œsophagien et de constipation chez les nouveau-nés à terme et ainsi réduire l'impact socio-économique de ces conditions (55), réduire le temps moyen total de pleurs et d'agitation(56).

L. reuteri DSM 17938 (57) avec de la vitamine D3 réduit l'utilisation d'antidouleurs et le nombre d'appels téléphoniques ou de visites pour les coliques enregistrés par les parents en regard de la prise de vitamine D3 uniquement et peut réduire l'utilisation de formules de lait chez les nourrissons allaités. Par conséquent, la probabilité d'allaiter partiellement l'enfant est significativement plus faible dans le groupe d'enfants traités.

En outre, *L. reuteri* exerce également un effet antimicrobien contre les agents pathogènes entériques, ce qui peut induire une réponse immunologique (58).

Cependant, d'autres espèces ont montré un intérêt, notamment *L. delbrueckii ssp. delbrueckii* DSM 20074 et *L. plantarum* MB 456 qui ont une activité inhibitrice prouvée contre les coliformes gazifières et peuvent jouer un rôle important dans la gestion des coliques infantiles (59), mais aussi un cocktail de 4 souches, *B. breve* B632 (DSM 24706), B2274 (DSM 24707), B7840 (DSM 24708) et *B. longum ssp. longum* B1975 (DSM 24709) qui peut être potentiellement utile pour le traitement des coliques infantiles ou comme stratégie préventive pour la diarrhée infantile d'origine bactérienne (51,60).

Un point important à remarquer est que la supplémentation en probiotiques semble nécessiter du temps pour exercer un effet chez les nourrissons atteints de coliques.

Sur la dénutrition : sous-nutrition et cachexie

Il est maintenant établi qu'un déséquilibre du microbiote intestinal ou dysbiose est impliqué dans les mécanismes de variations pondérales (61).

La sous-alimentation résulte d'un déficit en macronutriments et micronutriments en raison d'apports alimentaires insuffisants pour couvrir les besoins énergétiques.

La prise de probiotiques présente des effets bénéfiques démontrés par plusieurs études, dont particulièrement une augmentation du poids et de la taille d'enfants indiens avec un retard de croissance sans étiologie claire identifiée, ainsi qu'une diminution des cas de diarrhées et de fièvres, associées à la prise de *Lactobacillus acidophilus*, 10⁸ UFC / g de lait caillé (62). Mais elles montrent également une augmentation significative du poids et de la taille et une diminution des cas de diarrhées et de fièvres chez des enfants malawites (63).

De plus, plusieurs modèles animaux démontrent une altération du microbiote intestinal dans des maladies associées à la cachexie, comme le cancer, les maladies inflammatoires de l'intestin et la septicémie. Une modulation du microbiote intestinal par certains probiotiques ou symbiotiques pourrait être bénéfique à l'hôte en limitant l'atrophie musculaire et la perte pondérale.

La modulation du microbiote intestinal par l'alimentation, et plus particulièrement les probiotiques, pourrait constituer un nouveau moyen thérapeutique pour la prévention et le traitement de la dénutrition (64).

Diminution du cholestérol

Une autre utilisation courante des probiotiques en termes de prévention est la réduction du taux de cholestérol sérique. La teneur élevée en lipoprotéines de cholestérol de faible densité (LDL-C) est un précurseur majeur de l'hypertension, de l'hyperlipidémie et des maladies coronariennes, ainsi que de l'accumulation de plaque athérosclérotique dans les artères. Par conséquent, en maintenant le taux sérique de LDL-C dans les normes optimales, le risque de contracter les maladies susmentionnées peut être réduit de manière significative (64–66).

Le tableau suivant regroupe les résultats de plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés concernant l'effet hypocholestérolémiant des probiotiques sur des sujets humains (44).

Effets hypocholestérolémiants des probiotiques chez l'Homme (44).

Souche probiotique	Dose et durée de l'étude	Effets observés (p<0.05)
<i>L. plantarum</i> ECGC 13110402	2x10 ⁹ CFU deux fois par jour 16 semaines	↓ du LDL-C ¹ en 12 semaines, ↓ du CT ² en 6 semaines, ↓ du taux de TG ³ , ↑ HDL-C ⁴ chez les personnes de plus de 60 ans entre la 6 ^e et la 12 ^e semaine de traitement
<i>L. fermentum</i> ME-3	4 semaines	↓ CT, ↑ HDL-C
<i>B. lactis</i> HN019	80 ml de lait fermenté avec 2,72x10 ¹⁰ CFU Une fois par jour 45 jours	↓ CT, ↓ LDL-C
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Lait fermenté ST ⁵ Une fois par jour 12 semaines	Bénéfices de la consommation quotidienne de lait fermenté ST chez des patients sains ou avec un LDL-C moyennement élevé. Bénéfices particulièrement notables chez les patients avec LDL-C plus élevé.
<i>L. acidophilus</i> L1	200g de yaourt contenant <i>L. acidophilus</i> 10 semaines	↓ CT
<i>B. longum</i> BL1	10 ⁸ UFC / jour 4 semaines	↓ CT, ↓ LDL-C, ↓ TG, ↑ HDL-C
<i>L. Plantarum</i> 299v (ProViva)	400 ml de boisson contenant 5x10 ⁷ UFC/ml 6 semaines	↓ CT, ↓ LDL-C
<i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> (2 souches : Causido®; Gaio®)	10 ⁵ -10 ⁹ /ml de <i>E. faecium</i> & 5-20x10 ⁸ /ml de <i>S. thermophilus</i> quotidiennement 16 semaines	↓ CT, ↓ LDL-C

¹ Low Density Lipoprotein Cholesterol

² Cholestérol Total

³ Triglycérides

⁴ High Density Lipoprotein Cholesterol

⁵ Streptococcus thermophilus

En réduisant le taux de cholestérol dans le sang, le risque de développer une maladie coronarienne, l'hypertension, l'athérosclérose, la crise cardiaque et l'AVC est réduit de près de

moitié. Par conséquent, la supplémentation en probiotiques pourrait être un adjuvant potentiel pour les maladies coronariennes, l'hypertension, l'athérosclérose, les crises cardiaques et les AVC (67–69).

Diminution de la pression artérielle

Un ensemble substantiel de preuves soutient fermement les avantages pour la santé et les effets cliniques associés aux probiotiques et aux aliments fermentés probiotiques sur la base d'études in vitro et in vivo (70). Au cours des dernières années, les probiotiques et leur rôle potentiel dans le maintien de la santé cardiovasculaire et rénale ont reçu beaucoup d'attention parmi les communautés scientifiques.

De nombreuses études ont montré une propriété anti-hypertensive des probiotiques permettant une réduction modérée ou significative des rapports PAS / PAD (tableau suivant) (71).

Effets anti-hypertensifs des probiotiques (71).

Souche probiotique	Dose et durée de l'étude	Effets observés
<i>L. Casei</i>	7x10 ⁹	↓ PAS
<i>L. acidophilus</i>	2x10 ⁹	
<i>L. rhamnosus</i>	1,5x10 ⁹	
<i>L. bulgaricus</i>	2x10 ⁸	
<i>B. breve</i>	2x10 ¹⁰	
<i>B. longum</i>	7x10 ⁹	
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1,5x10 ¹⁰	
<i>S. thermophilus</i>	NA	Effet hypotensif
<i>L. delbrueckii ssp. Bulgaricus</i>		
<i>L. acidophilus</i>		
<i>L. kefir</i>		
<i>L. helveticus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	160g/jour	Effet anti-hypertensif
<i>L. casei</i>	NA	↓ PA
<i>L. helveticus</i>	95ml/jour	↓ PA
<i>S. cerevisiae</i>	4 semaines	
<i>L. Helveticus LBK-16H</i>	150ml/jour 10 semaines	↓ PA
<i>L. helveticus CM4</i>	12g/jour	↓ des niveaux élevés de PA
<i>L. casei</i> Strain Shirota <i>Lactococcus lactis</i> YIT 2027	100ml/jour	↓ PA
<i>S. thermophilus</i> (2 cultures) + <i>L. acidophilus</i> (2 cultures)	450ml/jour 8 semaines	↓ PA, ↓ TG, ↓ des taux de cholestérol
<i>S. thermophilus</i> (2 cultures) + <i>E. faecium</i> (Causido*) GAIO		
<i>S. thermophilus</i> (2 cultures) + <i>L. rhamnosus</i>		
<i>S. thermophilus</i> TMC1543		
<i>L. casei</i> TMC0409	200ml/jour 6,8x10 ⁹ /ml et 2,6x10 ⁷	↓ PAS, ↓ des taux de TG et de cholestérol
<i>L. plantarum</i> TENSIA	50g/jour	↓ PA, ↓ IMC ¹

La régulation de l'hypertension via l'administration de probiotiques est liée à plusieurs mécanismes différents, tels que l'amélioration des taux de lipides, des taux de triglycérides, la déconjugaison des acides biliaires et le contrôle de l'indice de masse corporelle (71,72).

Dans ce domaine de recherche, des études cliniques doivent être réalisées pour expliquer l'effet des probiotiques dans la régulation de l'hypertension.

Amélioration du diabète

Des données récentes suggèrent que l'hypertension est environ deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques par rapport aux patients sans maladie (73). Il existe une relation complexe entre la résistance à l'insuline, le diabète et l'hypertension essentielle.

Par conséquent, le développement de nouvelles méthodes thérapeutiques est nécessaire afin de produire une méthode efficace pour prévenir ou réduire l'apparition du diabète et de l'hypertension avec le moins d'effets secondaires (74).

La consommation de probiotiques est une nouvelle stratégie thérapeutique pour prévenir ou retarder l'apparition du diabète et réduire par la suite les incidents d'hypertension.

L'efficacité des probiotiques dans la réduction des taux de cholestérol sérique, comme l'ont démontré divers modèles in vivo, pourrait par la suite améliorer la résistance à l'insuline.

Il a été suggéré que la consommation de probiotiques peut réduire la résistance à l'insuline dès son début et par conséquent réduire l'incidence de conditions hypertensives étroitement liées au diabète.

Plusieurs études ont montré que les bifidobactéries peuvent réduire les niveaux d'endotoxines intestinales et améliorer la barrière muqueuse, réduisant ainsi l'inflammation systémique et réduisant par la suite l'incidence du diabète. La consommation de lait faible en gras contenant $1,5 \times 10^{11}$ UFC de *Lactobacillus lactis* deux fois par jour pendant une période de six semaines s'est avérée améliorer la réponse immunitaire des personnes âgées, sans libération de cytokines inflammatoires (74).

De nombreuses études chez l'animal ont constaté que la consommation de produits probiotiques réduisait le risque de diabète et de complications liées au diabète chez les personnes atteintes d'insulino-résistance induite par le fructose (73,74).

Lactobacillus rhamnosus GG et une combinaison de souches probiotiques se sont également avérés avantageux pour réduire l'apparition de la résistance à l'insuline et du diabète chez les animaux.

Les rôles des probiotiques dans la réduction du début de la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et la dyslipidémie du diabète ont donné des résultats positifs. Les probiotiques pourraient être utilisés comme mesure préventive et traitement alternatif du diabète et peuvent réduire par la suite les risques d'hypertension associée au diabète et autres complications cardiovasculaires.

Diminution des infections des voies aériennes supérieures

Le microbiote nasopharyngé est un système interactif complexe, et les conséquences de la modification des proportions, par exemple par colonisation probiotique, restent inconnues. Le nasopharynx abrite une grande variété de bactéries et de virus, commensaux et pathogènes. La composition bactérienne du microbiote nasopharyngé diffère des autres parties du corps.

Le microbiote nasopharyngé présente des bactéries potentiellement invasives, telles que *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* et *Neisseria meningitidis* dans une population globalement saine. Le microbiote nasopharyngé évolue en fonction des saisons. Les virus respiratoires sont responsables de changements dans l'adhésion bactérienne, la colonisation et les mécanismes immunologiques dans le nasopharynx. À terme, des interactions complexes entre virus et bactéries dans l'épithélium nasopharyngé peuvent provoquer des surinfections bactériennes (75).

Pour traiter les symptômes des infections aiguës des voies respiratoires supérieures, des antalgiques et des antipyrétiques sont fréquemment utilisés. Les antibiotiques sont souvent mal utilisés dans les cas avec des étiologies virales, malgré le développement de la résistance aux antibiotiques. Bien que les causes de la résistance aux antibiotiques soient multifactorielles, la surutilisation des antibiotiques est un contributeur majeur (76).

La prévention des infections des voies respiratoires supérieures par l'utilisation de probiotiques a été étudiée dans plusieurs essais. Par exemple, il a été démontré que *L. rhamnosus* GG seul ou en combinaison avec d'autres probiotiques réduit l'incidence ou le risque d'infection respiratoire supérieure chez les enfants (75).

Une revue systématique récente a montré un résultat favorable à l'utilisation des probiotiques dans la réduction des épisodes de nouvelles infections respiratoires chez les enfants (77). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Ainsi, il a été découvert que les probiotiques diminuent la fréquence et l'incidence des infections des voies respiratoires supérieures chez les enfants âgés de 3 à 5 ans, mais aussi diminuent la douleur, la toux et la rhinorrhée (78).

D'autres études suggèrent que des probiotiques spécifiques ont le potentiel de réduire la colonisation d'agents pathogènes dans le nasopharynx, réduisant ainsi potentiellement l'otite moyenne aiguë (OMA) et les infections respiratoires supérieures (75).

Plus particulièrement, *L. rhamnosus* GG est capable de réduire l'incidence des OMA et des prescriptions d'antibiotiques. *Streptococcus sanguinis* en pulvérisation intranasale s'est révélé efficace pour diminuer l'épanchement rétro-tympanique chez les enfants atteints d'otite moyenne chronique (OMC).

Le cocktail *L. rhamnosus* GG, Lc705, BB99 et PJS a considérablement réduit le nombre de prélèvements nasopharyngés positifs au *bocavirus* chez les enfants sujets à l'otite.

Une autre étude a mis en évidence une efficacité sur le nombre des épisodes d'infections virales respiratoires supérieures (IVRS) aiguës, leur durée moyenne, la réduction du taux de prescription d'antibiotiques pour les IVRS aiguës et d'absences scolaires dues aux rhino-pharyngites hivernales dans une méta-analyse de 2015 (76).

Enfin, un mélange de plusieurs souches ou une seule souche comme *L. rhamnosus* HN001, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), *B. animalis* ssp *lactis* BB-12 et *L. fermentum* CECT5716, a diminué significativement le nombre de sujets avec au moins un épisode d'infection respiratoire. Les enfants supplémentés en probiotiques avaient moins de jours d'infections respiratoires par personne, et moins de jours d'absence de garderie / école par rapport aux enfants qui avaient pris un placebo, dans une revue systématique de 2016 (79).

En général, les probiotiques semblent donc plus efficaces qu'un placebo pour réduire le nombre de personnes présentant des épisodes d'infections virales respiratoires supérieures aiguës, leur durée moyenne, l'utilisation d'antibiotiques et les absences scolaires dues au rhume.

Rôle dans la pratique gynécologique

En France, tous les ans, les infections vaginales constituent des motifs de consultation très fréquents (environ 20%). On sait aujourd'hui que ces désordres sont liés à une modification de l'écosystème vaginal.

Les traitements anti-infectieux traditionnellement utilisés dans la prise en charge de mycoses vaginales et de vaginoses bactériennes sont très rapidement efficaces, mais le taux de récives est quant à lui très important (plus de 80% au-delà de 3 mois).

Dans ce contexte, l'utilisation des probiotiques en accompagnement des traitements anti-infectieux semble justifiée. Pour ce qui est de candidose vulvo-vaginale, une supplémentation orale en lactobacilles (*L. rhamnosus* GR-1® et *L. reuteri* RC-14®) pendant 28 jours en complément d'une dose unique d'antifongique (fluconazole) a montré une amélioration des signes cliniques (démangeaisons, irritations locales, écoulement vaginal) et une réduction significative du germe (*candida*) résiduel (contribuant à réduire le risque de récive).

Concernant la prévention de récives de vaginoses bactériennes, 2 souches *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus rhamnosus* ont permis un allongement du délai de récive (33).

En conclusion, les traitements antibiotiques isolés sont peu efficaces sur la prévention des récives. Le rééquilibrage de la flore vaginale est indispensable. En ce domaine, l'utilisation de probiotiques est prometteuse et peut être recommandée en complément du traitement antibiotique même si les résultats des études cliniques sont encore trop hétérogènes pour aboutir à des indications précises (80).

Rôle dans la pratique dermatologique

De nouvelles techniques basées sur l'ARN ribosomal 16S ont révélé que la peau contient plus de 300 sous-espèces bactériennes commensales (81). Une autre découverte, rendue possible par les nouvelles méthodes d'identification, est la variabilité du microbiote entre les différentes zones anatomiques de la peau : des zones cutanées différentes abritent des communautés bactériennes différentes. Le niveau de diversification dépend de la température, de l'humidité et du contenu lipidique de la peau.

En comparant les espèces bactériennes trouvées dans ces zones, il a été montré que les propionibactéries prédominent dans les zones grasses, les corynébactéries et les staphylocoques sont abondants dans les zones humides, alors qu'une population mixte est retrouvée dans les zones sèches, parmi lesquelles les protéobactéries sont les plus abondantes.

La dysbiose peut être à l'origine du développement de certaines maladies cutanées comme l'acné, la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée ou peut-être même le psoriasis (81).

Effets cutanés des probiotiques dans différentes études (82).

Souche probiotique	Maladie	Effets observés
<i>L. rhamnosus</i>	DA ¹	Amélioration de la sévérité de l'eczéma, réduction du risque de développement de DA chez les nourrissons
<i>L. reuteri</i>	DA Infections (<i>S. aureus</i>)	Amélioration de l'eczéma, bloque l'intégrine, ↓ la mort cellulaire due à l'infection par <i>S. aureus</i>
<i>L. delbrueckii</i> <i>spp bulgaricus</i>	Acné	Amélioration des symptômes d'acné vulgaire
<i>L. sporogenes</i>	Psoriasis	Amélioration des symptômes, ↓ la glycémie et la fièvre
<i>L. plantarum</i>	Photo-vieillessement	Inhibition de MMP-1, MMP-2, MMP-9 et MMP-13 ² , amélioration de l'expression du pro collagène, ↓ des rides et de l'épaisseur épidermique
<i>L. fermentum</i>	Infections (plaies)	Production de gNO ³ , ↑ production IL-1 ⁴ et TGF-β cytokines ⁵
<i>L. acidophilus</i>	DA DAC ⁶ Infections (<i>S. aureus</i>) Acné	↓ IgE ⁷ , ↓ développement de DA chez les nourrissons, ↓ symptômes d'acné vulgaire
<i>L. casei</i> <i>L. salivarius</i>	DAC Infections (MRSA ⁸)	↓ inflammation cutanée, inhibition de IFN-γ, lymph T CD8+, ↑ production IL-10, activation de lymph T CD4+ CD25+, inhibition du MRSA
<i>B. bifidum</i>	DA Acné	↓ IgE, ↓ développement de DA chez les nourrissons, ↓ symptômes d'acné vulgaire
<i>B. lactis</i>	DA	↓ IgE, ↓ développement de DA chez les nourrissons
<i>B. pseudolongum</i>	DAC	↓ réaction allergique chez les souris
<i>B. longum</i>	Photo-vieillessement	Prévention de TEWL ⁹ , ↓ érythème cutané, ↑ expression ARNm CD44
<i>B. breve souche Yakult</i>	Photo-vieillessement	Prévention de la perte d'élasticité, suppression de l'élastase, activation de IL-1
<i>B. infantis</i>	Psoriasis	↓ TNF-α ¹⁰ plasmatique, ↑ IL-6
<i>S. epidermidis</i>	Acné	↓ développement d'acné vulgaire et acné <i>propionibacterium</i> par exclusion compétitive
<i>E. faecalis</i>	Acné	↓ zones d'inflammation, production de bactériocines
<i>E. coli Nissle 1917</i>	DAC	↑ expression de TGF-β et IL-10

¹ Dermatite Atopique

² Matrix Metalloproteinases (MMPs)

³ Monoxyde d'azote

⁴ Inter Leukine

⁵ Transforming Growth Factor

⁶ Dermatite Allergique de Contact

⁷ Immuno-globuline E

⁸ Staphylococcus résistant à la méticilline

⁹ TransEpidermal Water Loss = Perte d'eau trans-épidermale

¹⁰ Tumor Necrosis Factor

Les probiotiques sont donc à considérer dans ces pathologies en préventif ou bien en curatif.

Dans le cas du VIH

Les personnes infectées par le VIH ont souvent une altération du tractus gastro-intestinal (GIT) qui conduit à une translocation microbienne et contribue, par conséquent, à l'activation immunitaire chronique et à la progression de la maladie. Bien que le traitement antirétroviral (ARV) des individus infectés par le VIH améliore leur pronostic, les individus traités par ARV ont toujours une morbidité et une mortalité accrues par rapport aux individus non infectés (44).

La supplémentation en probiotiques s'est révélée bénéfique dans le traitement et la prévention des maladies gastro-intestinales telles que la diarrhée, les maladies de l'intestin irritable, et bien plus encore en améliorant la fonction de barrière intestinale, empêchant ainsi la translocation bactérienne de l'intestin (83–86). Par conséquent, comme les personnes infectées par le VIH ont une altération significative du tractus gastro-intestinal, le potentiel des probiotiques dans l'amélioration et le ralentissement de la progression de la maladie est envisagé.

Outre les translocations bactériennes, l'autre caractéristique chez les personnes infectées par le VIH comprend une diarrhée sévère, une diminution significative des cellules CD4 et une vaginose bactérienne.

Différentes études ont conclu que les probiotiques améliorent considérablement le symptôme de diarrhée chez les adultes et les enfants infectés par le VIH.

Cependant, les symptômes réapparaissent après 3 mois d'arrêt du traitement, indiquant l'importance d'une consommation continue de probiotiques pour ressentir un effet bénéfique persistant.

Les probiotiques peuvent être également utilisés comme adjuvants pour le traitement de la vaginose bactérienne chez les patients infectés par le VIH afin d'empêcher sa propagation.

De plus la supplémentation en probiotiques a démontré une amélioration du nombre de CD4 chez les personnes infectées par le VIH (44).

En conclusion, la supplémentation en probiotiques s'est avérée bénéfique pour soulager les symptômes courants associés aux patients VIH. Compte tenu de la rareté des preuves d'événements indésirables, de leur faible coût et de leur potentiel économique, l'utilisation de probiotiques dans le traitement et la prévention de la progression du VIH semble être réaliste et réalisable.

Diminution des risques de cancer

L'association des probiotiques dans la prévention, le traitement et la réduction de la progression des cellules cancéreuses a été établie il y a des années. Des recherches approfondies utilisant des cellules / lignées cellulaires cancéreuses humaines ont prouvé que les probiotiques possèdent des activités anti-prolifératives ou pro-apoptotiques sur un large éventail de cellules cancéreuses, y compris les cellules du côlon, de l'estomac, du sein, du col de l'utérus et dans la leucémie myéloïde (44).

L'effet anticancéreux des probiotiques sur les patients a été démontré dans le tableau suivant. Les traitements probiotiques se sont avérés efficaces pour prévenir, traiter et réduire la progression de plusieurs types de cancers, y compris le cancer colorectal, du foie, du sein, de la vessie, du côlon et du col de l'utérus chez les patients atteints. Pour ces raisons, les régimes à base de probiotiques sont souvent utilisés comme adjuvant lors des traitements de chimiothérapie anticancéreuse.

Effets anti-cancéreux des probiotiques dans les études (44).

Souche probiotique	Maladie	Dose et durée de l'étude	Effets observés (P<0.05)
<i>L. plantarum</i> CGMCC	Cancer colorectal	10 ¹¹ CFU	↓ concentration de zonuline, ↓ durée de la pyrexie post-opératoire,
<i>L. acidophilus</i> -11		10 ¹¹ CFU	↓ durée de
<i>B. longum</i> -88		10 ¹⁰ CFU	l'antibiothérapie, ↓ taux de complications infectieuses post-opératoires, inhibe la p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathway
6 jours en pré-opératoire et 10 jours en post-opératoire			
<i>L. rhamnosus</i> LC705	Cancers du foie induits par l'aflatoxine	2-5x10 ¹⁰ CFU	↓ marqueurs du cancer du foie (Aflatoxine B1-N7guanine) dans les urines
<i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> strains		une fois par jour 5 semaines	
<i>L. casei</i> Shirota	Cancer du sein	Consommation fréquente d'une boisson lactée contenant LcS ¹ et des isoflavones de soja 2 ans	Consommation fréquente de cette boisson depuis l'adolescence inversement associée à l'incidence du cancer du sein chez les femmes japonaises
<i>L. acidophilus</i> L1	Cancer de la vessie	200g de yaourt contenant <i>L. acidophilus</i> L1 10 semaines	↓ risque de cancer de la vessie
<i>L. casei</i> Shirota	Cancer du col de l'utérus	Consommation quotidienne d'une boisson lactée contenant LcS 6 mois	↓ infections associées au HPV ² and cervical cancer precursors

¹ Lactobacillus casei Shirota

² Human Papilloma Virus

Cependant, les mécanismes potentiels des probiotiques dans la prévention, le traitement et la réduction de la progression du cancer sont encore mal compris et doivent encore être élucidés. À ce jour, il existe plusieurs mécanismes signalés et établis dans la prévention et le traitement du cancer par les probiotiques qui peuvent inclure la modulation du microbiote intestinal, l'amélioration des fonctions de barrière intestinale, la dégradation des cancérrogènes potentiels et l'effet de protection de l'ADN de l'épithélium intestinal et renforcement du système immunitaire et inflammatoire dans le corps (44,87).

Rôle des probiotiques en neuropsychiatrie

La colonisation du microbiote dans le tract gastro-intestinal (GIT) est bien associée à la fois au GIT et aux maladies gastro-intestinales. De plus, ces dernières années, de nombreuses études ont tenté de comprendre l'influence du microbiote intestinal sur le système nerveux central (SNC).

Le système nerveux qui régit l'intestin contient à lui seul 200 millions de neurones. Sa fonction première est d'assurer la motricité intestinale ; cependant, 80% de ces cellules nerveuses sont aérentes, c'est-à-dire qu'elles véhiculent l'information dans le sens intestin-cerveau. C'est la raison pour laquelle on qualifie le système nerveux entérique de deuxième cerveau.

L'axe « microbiote intestin-cerveau » est une communication interactive bidirectionnelle établie par l'échange de signaux réglementaires entre le GIT et le SNC. Les chercheurs ont très tôt posé l'hypothèse qu'une modification du microbiote pouvait modifier l'information transmise au système nerveux central.

L'effet des probiotiques sur le SNC a été principalement étudié dans des essais cliniques, où il est évident que le microbiote intestinal influence la fonction de développement du cerveau humain.

Plusieurs expériences cliniques ont été rapportées, comme celle d'une amélioration significative de symptômes autistiques par un traitement antibiotique. Si la corrélation semblait improbable il y a quelques années, elle est depuis considérée avec sérieux.

Le rôle du microbiote est évoqué dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques : l'autisme, la schizophrénie, l'anxiété et la dépression ou les troubles bipolaires. Les arguments scientifiques sont encore insuffisants dans la plupart des cas, mais des éléments de preuve préliminaires ont été récemment publiés (21,88).

Études portant sur les effets bénéfiques des probiotiques sur le comportement (89).

Probiotic/Prebiotic	Beneficial Effect	Reference
Lactobacillus		
<i>L. rhamnosus</i> R0011 and <i>L. rhamnosus</i> R0052	Increased non-spatial and working memory in <i>Citrobacter rodentium</i> infected mice exposed to acute stress	Gareau et al. 2011
<i>L. rhamnosus</i> JB1	Caused anxiolytic behavior in wild type mice	Bravo et al. 2011
Bifidobacteria		
<i>B. longum</i> NCC3001	Decreased anxiety following <i>Trichuris muris</i> infection in mice	Bercik et al. 2011b
<i>B. longum</i> NCC3001	Decreased anxiety-like behavior in mice treated with DSS	Bercik et al. 2011a
Combinations/prebiotics		
<i>L. helveticus</i> R0052 and <i>B. longum</i> R0175	Decreased global anxiety and depression scores in healthy volunteers	Messaoudi et al. 2011b
Trans-galactooligosaccharide	Improved anxiety in IBS patients	Silk et al. 2009

Annexe 6. Études cliniques en cours sur la modulation thérapeutique du microbiote intestinal chez des patients avec une NAFLD (48).

Clinical Trial Start-End Date	Status	Study Type	Interventions	Conditions	Objectives	Locations
NCT02764047 04/15–12/17 [134,137,144,145]	Recruiting (n = 58) *	Interventional Randomized	10 ⁹ <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC SD5221 and 10 ⁹ <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 vs. placebo	NASH	Evaluate the effect of supplementation of probiotics on liver changes (histological and enzymatic), lipid profile and gut microbiota	Federal University of Health Science of Porto Alegre
NCT03528707 04/15–05/18	Completed (n = 48)	Interventional Randomized	Dietary Supplement Symbiter Omega for 8 weeks vs. placebo	T2DM with NAFLD	Assess the impact of co-administered multi-strains probiotic and omega-3 on steatosis, lipid profile and inflammation	Bogomolets National Medical University
NCT01922830 08/13–01/19	Active, not recruiting (n = 100) *	Interventional Randomized	Dietary Supplement: Bio-25 (Supherb) vs. mimic Bio-25 pill	NAFLD patients undergoing sleeve gastroectomy surgery	Investigate the benefits of 6 months probiotic supplement on clinical and metabolic parameters in patients with NAFLD Bariatric Surgery	Tel-Aviv Sourasky Medical Center
NCT04074889 08/19–12/20	Recruiting (n = 48) *	Interventional Randomized	Microbial cell preparation (Hexbio) for 6 months vs. placebo sachet with no microbial cell preparation	NAFLD	Evaluate intestinal barrier function, local gut inflammation and the clinical outcomes in NAFLD patients.	Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre
NCT03511365 05/18–08/19	Enrolling by invitation (n = 20) *	Interventional Single Group Assignment (phase II)	VSL#3 vs. placebo	NAFLD	Examine the alterations in serum inflammatory markers and fecal microbiota after VSL#3 supplementation	Northwell Health, Manhasset, New York, United States
NCT03467282 03/18–08/19	Recruiting (n = 46) *	Interventional Randomized	lg probiotic mix (twice day) vs. lg polydextrose/maltodextrin	NASH	Analyze the microbiota modulation, degree of hepatic steatosis, inflammation and fibrosis, and body composition	Hospital de Clinicas de Porto Alegre Porto Alegre, RS, Brazil
NCT03585413 08/18–08/21	Recruiting (n = 60) *	Interventional Randomized (phase III)	Obese patients undergoing to mini-gastric bypass surgery micronutrient-probiotic-supplement vs. placebo		Investigate the effect of probiotic on fatty liver, IR, NAFLD/NASH progression and cardiometabolic diseases.	St. Franziskus-Hospital Cologne, Germany
NCT02972567 10/16–06/17	Recruiting (n = 60) *		Metabolic Syndrome X		Assess changes in intestinal microbiota, lipid profile, markers of inflammation, hypertension, cardiovascular risk and hepatic steatosis.	Complejo Hospitalario Universitario de Jaen, Jaen, Spain
Interventional Randomized (phase II)	1 capsule/day of <i>Lactobacillus spp</i> for 12 weeks vs. maltodextrin					
Estimated number of participants.						

Annexe 7. Première et deuxième pages du questionnaire de l'étude.

Audit de pratique sur l'utilisation des probiotiques des patients de médecine générale

Ce questionnaire est CONFIDENTIEL : il ne comporte donc aucune donnée nominative et s'inscrit dans le cadre d'un travail de thèse de médecine générale, concernant les situations de prescription et de délivrance de probiotiques en pratique ambulatoire.

Ce questionnaire est donc à remplir par les soins de chaque patient se présentant avec une ordonnance de médecine générale, avec ou sans prescription de probiotiques, et pour lequel vous délivrez des probiotiques. Il s'agit bien là d'une étude de pratique purement DESCRIPTIVE.

Informations générales vous concernant, en tant que pharmacien :

Nom de la pharmacie :

Lieu de l'officine :

Situation géographique :

- ☐ Pharmacie rurale
- ☐ Pharmacie urbaine

Questionnaire Patient N° ...

Ce questionnaire est CONFIDENTIEL : il ne comporte donc aucune donnée nominative et s'inscrit dans le cadre d'un travail de thèse de médecine générale, concernant les situations de prescription et de délivrance de probiotiques en pratique ambulatoire.

*Ce jour, vous êtes en possession d'une ordonnance de votre médecin généraliste, prescrivant ou non des probiotiques, et votre pharmacien vous délivre des probiotiques.
(Plusieurs réponses sont possibles pour les questions à choix multiples, et votre pharmacien peut vous aider à le remplir).*

La délivrance de ces probiotiques repose sur :

- ☐ la prescription de votre médecin généraliste
- ☐ la recommandation de votre médecin généraliste
- ☐ la recommandation de votre pharmacien
- ☐ à votre demande

Pour quels motifs, sont-ils délivrés ?

- ☐ des troubles fonctionnels digestifs
- ☐ un rééquilibrage de la flore vaginale
- ☐ des colites du nourrisson
- ☐ en complément d'un traitement antibiotique
- ☐ en préventif, pour un rééquilibrage de la flore intestinale de manière globale
- ☐ autres :

Si la délivrance repose sur la prescription médicale, le médecin vous a-t-il expliqué le rôle des probiotiques ?

- ☐ oui
- ☐ non

Adhérez-vous à l'utilisation des probiotiques ?

- ☐ oui
- ☐ non

Le coût des probiotiques ou le non remboursement vous semble-t-il un frein ?

- ☐ oui
- ☐ non

Nom du probiotique délivré :

Posologie (fréquence par jour) :

Durée du traitement : Coût total du traitement :

Profil du patient

Genre : ☐ homme ☐ femme

Age : ☐ nourrisson
☐ entre 6 mois et 15 ans
☐ entre 15 et 30 ans
☐ entre 30 et 65 ans
☐ plus de 65 ans

Annexe 8. Nom commercial des probiotiques délivrés en officine et souches bactériennes les composant.

Nom	Souches bactériennes																				Nombre de délivrance	
	Saccharomyces boulardii	L. acidophilus	L. casei	L. crispatus	L. delbrueckii	L. fermentum	L. gasseri	L. helveticus	L. plantarum	L. reuteri	L. rhamnosus	L. salivarius	Lactococcus lactis	B. animalis ssp lactis	B. bifidum	B. breve	B. clausii	B. infantis	B. lactis	B. longum		Bacillus coagulans
UltraLeure®	SNZM 1745																					23
Probiolog Fort		x																	x			37
Probiolog ATB		LA-5																				4
Probiolog Enfant											GG ATCC 53103			BB-12								2
Smebiocta Confort (LP299v)									LP299v													5
Smebiocta Protect	x										GG											5
Smebiocta Protect Junior	x										GG											1
Lactibiane CND 10M							LA806	LA401														1
Lactibiane Référence								LA102					LA103							LA101	LA104	24
Lactibiane Tolérance		LA102							LA301		LA801	LA302								LA303, LA304		10
Lactibiane ATB																						38
Lactibiane Imédia																						23
Lactibiane Enfant (sachet et goutte)								LA102			LA801		LA103							LA101	LA104	8
Babybiplane Imédia								LA102			GG LA801		LA103							LA101	LA104	7
Fembiplane Flore vaginale									LA801													2
Fembiplane CBU																						2
Lacti Plus							LA806	LA401														1
Supraflor		Rosell 418						Rosell 52			Rosell 11		Rosell 58 LAFTI B94						Rosell 175			2
Gynoboost											Lon85											2
Physioflor LP																						1
Gynophilus LP																						5
Actiobiota Equilibre et Défense		LA-5	431												BB-12						BC513	5
Actiobiota Kids		LA-14																		BL-04 (ATCC SD5219)		2
Ergophilus Confort		DSM 21717							LMG P-21021		GG ATCC 53103			DSM 22892						DSM 16603		1
Ergophilus ATB		DSM 21717							LMG P-21021		GG ATCC 53103											1
Ergophilus Intima		DSM 21717									GG ATCC 53103			DSM 22892								1
Ergophilus Enfants							CECT 5716LMG 26661				GG ATCC 53103											3
Entestil	x	LA3	5773				CECT 5716				GG ATCC 53103									DSM 24687		1
ImmuoSlim											GG									B94		1
MicroBio Sys Défenses immunitaires								P-52						P-71								3
UltraBiotique		x							x													1
ActiV4 Renfort											x									x		3
Lactéol																						2
BioGaia gouttes																						9
PediaKid Colicillus Bébé										DSM 17938												5
Symbiosys Alloréx											GG											3
Symbiosys BifiBaby																					35624	2
																						1

Annexe 9. Unités urbaines en Corrèze, selon l'INSEE.

Unités urbaines 2010

Corrèze - Composition communale

Mise en ligne le 28/03/2018

Géographie au 01/01/2019

©Insee Source(s) : Insee, Code officiel géographique

Code géographique	Libellé géographique	Unité urbaine 2010	Libellé géographique de l'unité urbaine 2010	Type de commune
CODGEO	LIBGEO	UU2010	LIBUU2010	TYPE_COM
19001	Affieux	19000	Communes rurales	RURAL
19002	Aix	19000	Communes rurales	RURAL
19003	Albignac	19000	Communes rurales	RURAL
19004	Albussac	19000	Communes rurales	RURAL
19005	Allasac	19201	Allasac	URBAIN
19006	Alleyrat	19000	Communes rurales	RURAL
19007	Atillac	19000	Communes rurales	RURAL
19008	Ambrugeat	19000	Communes rurales	RURAL
19009	Les Angles-sur-Cc	19000	Communes rurales	RURAL
19010	Argentat-sur-Dord	19102	Argentat	URBAIN
19011	Arnac-Pompadour	19000	Communes rurales	RURAL
19012	Astailac	19000	Communes rurales	RURAL
19013	Aubazines	19000	Communes rurales	RURAL
19014	Auriac	19000	Communes rurales	RURAL
19015	Ayen	19000	Communes rurales	RURAL
19016	Bar	19000	Communes rurales	RURAL
19017	Bassignac-le-Bas	19000	Communes rurales	RURAL
19018	Bassignac-le-Haut	19000	Communes rurales	RURAL
19019	Beaulieu-sur-Dord	19000	Communes rurales	RURAL
19020	Beaumont	19000	Communes rurales	RURAL
19021	Bellechassagne	19000	Communes rurales	RURAL
19022	Benayes	19000	Communes rurales	RURAL
19023	Beynat	19000	Communes rurales	RURAL
19024	Beyssac	19000	Communes rurales	RURAL
19025	Beyssenac	19000	Communes rurales	RURAL
19026	Bilhac	00155	Vayrac	URBAIN
19027	Bonnefond	19000	Communes rurales	RURAL
19028	Bort-les-Orgues	19104	Bort-les-Orgues	URBAIN
19029	Branceilles	19000	Communes rurales	RURAL
19030	Brignac-la-Plaine	19000	Communes rurales	RURAL
19031	Brive-la-Gaillarde	00554	Brive-la-Gaillarde	URBAIN
19033	Bugeat	19000	Communes rurales	RURAL

19034	Camps-Saint-Mati	19000	Communes rurale: RURAL
19035	Chabrignac	19000	Communes rurale: RURAL
19036	Chamberet	19000	Communes rurale: RURAL
19037	Chamboulive	19000	Communes rurale: RURAL
19038	Chameyrat	19401	Tulle URBAIN
19039	Champagnac-la-N	19000	Communes rurale: RURAL
19040	Champagnac-la-P	19000	Communes rurale: RURAL
19041	Chanac-les-Mines	19000	Communes rurale: RURAL
19042	Chanteix	19000	Communes rurale: RURAL
19043	La Chapelle-aux-B	19000	Communes rurale: RURAL
19044	La Chapelle-aux-S	19000	Communes rurale: RURAL
19045	La Chapelle-Saint-	19000	Communes rurale: RURAL
19046	Chapelle-Spinasse	19000	Communes rurale: RURAL
19047	Chartrier-Ferrière	19000	Communes rurale: RURAL
19048	Le Chastang	19000	Communes rurale: RURAL
19049	Chasteaux	19000	Communes rurale: RURAL
19050	Chauffour-sur-Vell	19000	Communes rurale: RURAL
19051	Chaumeil	19000	Communes rurale: RURAL
19052	Chavanac	19000	Communes rurale: RURAL
19053	Chaveroche	19000	Communes rurale: RURAL
19054	Chenailler-Mascht	19000	Communes rurale: RURAL
19055	Chirac-Bellevue	19000	Communes rurale: RURAL
19056	Clergoux	19000	Communes rurale: RURAL
19057	Collonges-la-Roug	19000	Communes rurale: RURAL
19058	Combressol	19000	Communes rurale: RURAL
19059	Concèze	19000	Communes rurale: RURAL
19060	Condat-sur-Ganav	19000	Communes rurale: RURAL
19061	Cornil	19000	Communes rurale: RURAL
19062	Corrèze	19000	Communes rurale: RURAL
19063	Cosnac	00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19064	Couffy-sur-Sarson	19000	Communes rurale: RURAL
19065	Courteix	19000	Communes rurale: RURAL
19066	Cublac	00265	Terrasson-Lavilled URBAIN
19067	Curemonte	19000	Communes rurale: RURAL
19068	Dampniat	19000	Communes rurale: RURAL
19069	Darazac	19000	Communes rurale: RURAL
19070	Darnets	19000	Communes rurale: RURAL
19071	Davignac	19000	Communes rurale: RURAL
19072	Donzenac	19000	Communes rurale: RURAL
19073	Égletons	19106	Égletons URBAIN
19074	L'Église-aux-Bois	19000	Communes rurale: RURAL
19075	Espagnac	19000	Communes rurale: RURAL
19076	Espartignac	19000	Communes rurale: RURAL
19077	Estivals	19000	Communes rurale: RURAL

19078	Estivaux	19000	Communes rurale: RURAL
19079	Eyburie	19000	Communes rurale: RURAL
19080	Eygurande	19000	Communes rurale: RURAL
19081	Eyrein	19000	Communes rurale: RURAL
19082	Favars	19401	Tulle URBAIN
19083	Feyt	19000	Communes rurale: RURAL
19084	Forgès	19000	Communes rurale: RURAL
19085	Gimel-les-Cascad	19000	Communes rurale: RURAL
19086	Gouilles	19000	Communes rurale: RURAL
19087	Gourdon-Murat	19000	Communes rurale: RURAL
19088	Grandsaigne	19000	Communes rurale: RURAL
19089	Gros-Chastang	19000	Communes rurale: RURAL
19090	Gumond	19000	Communes rurale: RURAL
19091	Hautefage	19000	Communes rurale: RURAL
19092	Le Jardin	19000	Communes rurale: RURAL
19093	Jugeals-Nazareth	19000	Communes rurale: RURAL
19094	Juillac	19000	Communes rurale: RURAL
19095	Lacelle	19000	Communes rurale: RURAL
19096	Ladignac-sur-Ronx	19000	Communes rurale: RURAL
19097	Lafage-sur-Sombr	19000	Communes rurale: RURAL
19098	Lagarde-Marc-la-T	19000	Communes rurale: RURAL
19099	Lagleygeolle	19000	Communes rurale: RURAL
19100	Lagraulière	19000	Communes rurale: RURAL
19101	Laguenne-sur-Aval	19401	Tulle URBAIN
19102	Lamazière-Basse	19000	Communes rurale: RURAL
19103	Lamazière-Haute	19000	Communes rurale: RURAL
19104	Lamongerie	19000	Communes rurale: RURAL
19105	Lanteuil	19000	Communes rurale: RURAL
19106	Lapleau	19000	Communes rurale: RURAL
19107	Larche	00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19108	Laroche-près-Feyt	19000	Communes rurale: RURAL
19109	Lascaux	19000	Communes rurale: RURAL
19110	Latronche	19000	Communes rurale: RURAL
19111	Laval-sur-Luzège	19000	Communes rurale: RURAL
19112	Lestards	19000	Communes rurale: RURAL
19113	Ligniac	19000	Communes rurale: RURAL
19114	Lignareix	19000	Communes rurale: RURAL
19115	Ligneyrac	19000	Communes rurale: RURAL
19116	Liourdres	19000	Communes rurale: RURAL
19117	Lissac-sur-Couze	19000	Communes rurale: RURAL
19118	Le Lonzac	19000	Communes rurale: RURAL
19119	Lostanges	19000	Communes rurale: RURAL
19120	Louignac	19000	Communes rurale: RURAL
19121	Lubersac	19000	Communes rurale: RURAL
19122	Madranges	19000	Communes rurale: RURAL
19123	Malemort	00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19124	Mansac	19000	Communes rurale: RURAL

19125	Marcillac-la-Croix	19000	Communes rurale: RURAL
19126	Marcillac-la-Croix	19000	Communes rurale: RURAL
19128	Margerides	19000	Communes rurale: RURAL
19129	Masseret	19000	Communes rurale: RURAL
19130	Maussac	19000	Communes rurale: RURAL
19131	Meilhards	19000	Communes rurale: RURAL
19132	Ménoire	19000	Communes rurale: RURAL
19133	Mercoeur	19000	Communes rurale: RURAL
19134	Merlines	19000	Communes rurale: RURAL
19135	Mestes	19000	Communes rurale: RURAL
19136	Meymac	19101	Meymac URBAIN
19137	Meyrignac-l'Église	19000	Communes rurale: RURAL
19138	Meysac	19000	Communes rurale: RURAL
19139	Millevaches	19000	Communes rurale: RURAL
19140	Monceaux-sur-Doire	19000	Communes rurale: RURAL
19141	Monestier-Merline	19000	Communes rurale: RURAL
19142	Monestier-Port-Dieu	19000	Communes rurale: RURAL
19143	Montagnac-Saint-Idon	19000	Communes rurale: RURAL
19144	Montgibaud	19000	Communes rurale: RURAL
19145	Moustier-Ventadour	19000	Communes rurale: RURAL
19146	Naves	19000	Communes rurale: RURAL
19147	Nespouls	19000	Communes rurale: RURAL
19148	Neuvic	19000	Communes rurale: RURAL
19149	Neuville	19000	Communes rurale: RURAL
19150	Noailhac	19000	Communes rurale: RURAL
19151	Noailles	19000	Communes rurale: RURAL
19152	Nonards	19000	Communes rurale: RURAL
19153	Objat	19105	Objat URBAIN
19154	Orgnac-sur-Vézère	19000	Communes rurale: RURAL
19155	Orliac-de-Bar	19000	Communes rurale: RURAL
19156	Palazinges	19000	Communes rurale: RURAL
19157	Palisse	19000	Communes rurale: RURAL
19158	Pandrignes	19000	Communes rurale: RURAL
19159	Péret-Bel-Air	19000	Communes rurale: RURAL
19160	Pérols-sur-Vézère	19000	Communes rurale: RURAL
19161	Perpezac-le-Blanc	19000	Communes rurale: RURAL
19162	Perpezac-le-Noir	19000	Communes rurale: RURAL
19163	Le Pescher	19000	Communes rurale: RURAL
19164	Peyrelevade	19000	Communes rurale: RURAL
19165	Peyrissac	19000	Communes rurale: RURAL
19166	Pierrefitte	19000	Communes rurale: RURAL
19167	Confolent-Port-Dieu	19000	Communes rurale: RURAL
19168	Pradines	19000	Communes rurale: RURAL
19169	Puy-d'Arnac	19000	Communes rurale: RURAL
19170	Queyssac-les-Vignes	19000	Communes rurale: RURAL
19171	Reygade	19000	Communes rurale: RURAL
19172	Rilhac-Treignac	19000	Communes rurale: RURAL
19173	Rilhac-Xaintrie	19000	Communes rurale: RURAL

19174	La Roche-Canillac 19000	Communes rurales: RURAL
19175	Roche-le-Peyroux 19000	Communes rurales: RURAL
19176	Rosiers-d'Égleton 19000	Communes rurales: RURAL
19177	Rosiers-de-Juillac 19000	Communes rurales: RURAL
19178	Sadroc 19000	Communes rurales: RURAL
19179	Saillac 19000	Communes rurales: RURAL
19180	Saint-Angel 19000	Communes rurales: RURAL
19181	Saint-Augustin 19000	Communes rurales: RURAL
19182	Saint-Aulaire 19105	Objet URBAIN
19184	Saint-Bazile-de-M 19000	Communes rurales: RURAL
19186	Saint-Bonnet-Elver 19000	Communes rurales: RURAL
19187	Saint-Bonnet-la-Ri 19000	Communes rurales: RURAL
19188	Saint-Bonnet-l'Enf 19000	Communes rurales: RURAL
19189	Saint-Bonnet-les-T 19000	Communes rurales: RURAL
19190	Saint-Bonnet-près- 19000	Communes rurales: RURAL
19191	Saint-Cernin-de-Lz 00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19192	Saint-Chamant 19000	Communes rurales: RURAL
19193	Saint-Cirgues-la-L 19000	Communes rurales: RURAL
19194	Saint-Clément 19000	Communes rurales: RURAL
19195	Saint-Cyprien 19000	Communes rurales: RURAL
19196	Saint-Cyr-la-Roch 19000	Communes rurales: RURAL
19198	Saint-Éloy-les-Tuil 19000	Communes rurales: RURAL
19199	Saint-Étienne-aux- 19000	Communes rurales: RURAL
19200	Saint-Étienne-la-G 19000	Communes rurales: RURAL
19201	Saint-Exupéry-les- 19000	Communes rurales: RURAL
19202	Sainte-Féréole 00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19203	Sainte-Fortunade 19401	Tulle URBAIN
19204	Saint-Fréjoux 19000	Communes rurales: RURAL
19205	Saint-Geniez-ô-M 19000	Communes rurales: RURAL
19206	Saint-Germain-Lav 19000	Communes rurales: RURAL
19207	Saint-Germain-les 19401	Tulle URBAIN
19208	Saint-Hilaire-Foist 19000	Communes rurales: RURAL
19209	Saint-Hilaire-les-C 19000	Communes rurales: RURAL
19210	Saint-Hilaire-Luc 19000	Communes rurales: RURAL
19211	Saint-Hilaire-Peyr 19000	Communes rurales: RURAL
19212	Saint-Hilaire-Tauri 19000	Communes rurales: RURAL
19213	Saint-Jal 19000	Communes rurales: RURAL
19214	Saint-Julien-aux-B 19000	Communes rurales: RURAL
19215	Saint-Julien-le-Pèl 19000	Communes rurales: RURAL
19216	Saint-Julien-le-Ver 19000	Communes rurales: RURAL
19217	Saint-Julien-Maur 19000	Communes rurales: RURAL
19219	Sainte-Marie-Lapa 19000	Communes rurales: RURAL
19220	Saint-Martial-de-G 19000	Communes rurales: RURAL
19221	Saint-Martial-Entr 19000	Communes rurales: RURAL

19222	Saint-Martin-la-Mé 19000	Communes rurales: RURAL
19223	Saint-Martin-Sepe 19000	Communes rurales: RURAL
19225	Saint-Merd-de-Lap 19000	Communes rurales: RURAL
19226	Saint-Merd-les-Ou 19000	Communes rurales: RURAL
19227	Saint-Mexant 19000	Communes rurales: RURAL
19228	Saint-Pantaléon-de 19000	Communes rurales: RURAL
19229	Saint-Pantaléon-de 00554	Brive-la-Gaillarde URBAIN
19230	Saint-Pardoux-Cor 19000	Communes rurales: RURAL
19231	Saint-Pardoux-la-C 19000	Communes rurales: RURAL
19232	Saint-Pardoux-le-M 19000	Communes rurales: RURAL
19233	Saint-Pardoux-le-V 19000	Communes rurales: RURAL
19234	Saint-Pardoux-l'Or 19000	Communes rurales: RURAL
19235	Saint-Paul 19000	Communes rurales: RURAL
19236	Saint-Priest-de-Gir 19000	Communes rurales: RURAL
19237	Saint-Privat 19000	Communes rurales: RURAL
19238	Saint-Rémy 19000	Communes rurales: RURAL
19239	Saint-Robert 19000	Communes rurales: RURAL
19240	Saint-Salvador 19000	Communes rurales: RURAL
19241	Saint-Setiers 19000	Communes rurales: RURAL
19242	Saint-Solve 19000 	Communes rurales: RURAL
19243	Saint-Sornin-Lavol 19000	Communes rurales: RURAL
19244	Saint-Sulpice-les-E 19000	Communes rurales: RURAL
19245	Saint-Sylvain 19000	Communes rurales: RURAL
19246	Saint-Viance 19201	Allasac URBAIN
19247	Saint-Victour 19000	Communes rurales: RURAL
19248	Saint-Ybard 19000	Communes rurales: RURAL
19249	Saint-Yrieix-le-Déj 19000	Communes rurales: RURAL
19250	Salon-la-Tour 19000	Communes rurales: RURAL
19251	Sarran 19000	Communes rurales: RURAL
19252	Sarroux - Saint Jul 19000	Communes rurales: RURAL
19253	Segonzac 19000	Communes rurales: RURAL
19254	Ségur-le-Château 19000	Communes rurales: RURAL
19255	Seilhac 19000	Communes rurales: RURAL
19256	Sérandon 19000	Communes rurales: RURAL
19257	Sérilhac 19000	Communes rurales: RURAL
19258	Servières-le-Chât 19000	Communes rurales: RURAL
19259	Sexcles 19000	Communes rurales: RURAL
19260	Sioniac 19000	Communes rurales: RURAL
19261	Sornac 19000	Communes rurales: RURAL
19262	Soudaine-Lavinadi 19000	Communes rurales: RURAL
19263	Soudeilles 19000	Communes rurales: RURAL
19264	Soursac 19000	Communes rurales: RURAL
19265	Tarnac 19000	Communes rurales: RURAL
19266	Thalamy 19000	Communes rurales: RURAL
19268	Toy-Viam 19000	Communes rurales: RURAL
19269	Treignac 19000	Communes rurales: RURAL
19270	Troche 19000	Communes rurales: RURAL
19271	Tudeils 19000	Communes rurales: RURAL

19272	Tulle	19401	Tulle	URBAIN
19273	Turenne	19000	Communes rurale:	RURAL
19274	Ussac	00554	Brive-la-Gaillarde	URBAIN
19275	Ussel	19301	Ussel	URBAIN
19276	Uzerche	19103	Uzerche	URBAIN
19277	Valiergues	19000	Communes rurale:	RURAL
19278	Varetz	00554	Brive-la-Gaillarde	URBAIN
19279	Vars-sur-Roseix	19000	Communes rurale:	RURAL
19280	Végenne	19000	Communes rurale:	RURAL
19281	Veix	19000	Communes rurale:	RURAL
19283	Veyrières	19000	Communes rurale:	RURAL
19284	Viam	19000	Communes rurale:	RURAL
19285	Vigeois	19000	Communes rurale:	RURAL
19286	Vignols	19000	Communes rurale:	RURAL
19287	Vitrac-sur-Montani	19000	Communes rurale:	RURAL
19288	Voutezac	19000	Communes rurale:	RURAL
19289	Yssandon	19000	Communes rurale:	RURAL

Annexe 10. Répartition de la population par tranches d'âge en Corrèze, selon l'INSEE.

POP T0 - Population par grandes tranches d'âges

	2016	%	2011	%
Ensemble	241 535	100,0	242 454	100,0
0 à 14 ans	36 394	15,1	36 465	15,0
15 à 29 ans	34 334	14,2	35 031	14,4
30 à 44 ans	39 942	16,5	42 577	17,6
45 à 59 ans	49 768	20,6	51 427	21,2
60 à 74 ans	48 071	19,9	43 433	17,9
75 ans ou plus	33 026	13,7	33 520	13,8

Sources : Insee, RP2011 et RP2016, exploitations principales, géographie au 01/01/2019.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Résumé

Introduction : Une consommation régulière et adéquate de probiotiques peut produire un certain nombre d'avantages bénéfiques pour notre santé, avec notamment une diminution des facteurs de risques aussi bien gastriques que cardio-vasculaires ou bien neuropsychologiques. La complexité des mécanismes d'action, les aspects de souches et de doses dépendances, mais également la diversité des formulations semblent être un frein à leur utilisation par les médecins généralistes. Les probiotiques demeurent cependant une approche thérapeutique alternative et sécuritaire pour la prise en charge en soins primaires.

Méthode : Nous avons mené une étude à la fois prospective et indirecte dans le but d'identifier les situations de prescription de probiotiques par les médecins généralistes, via leurs délivrances dans les officines de Corrèze.

Résultats : Cette étude montre qu'un tiers des délivrances de probiotiques se font sur prescription ou conseil du médecin généraliste. Notre étude révèle également un intérêt croissant pour la prévention en général et pour l'usage des probiotiques en particulier. Les patients sont directement à l'origine d'une délivrance sur quatre, les motifs de délivrance à la demande du patient relevant de la prévention.

Discussion : Face à une adhésion forte constatée chez les patients, il apparaît nécessaire pour le médecin généraliste de favoriser une approche anthropocentrée et holistique, avec une prise en charge plus proactive, et ainsi de crédibiliser davantage la relation médecin-patient en regard de celle médecin-malade.

Mots-clés : médecin généraliste, probiotiques, situations de prescription, souche et dose dépendances, thérapeutique alternative, soins primaires, étude prospective, relation médecin-patient.

Abstract

Introduction: A regular and adequate consumption of probiotics can produce a number of benefits for our health, including a reduction of the risk factors in a large spectrum from gastric and cardiovascular to neuropsychological aspects. The complexity of the mechanisms of action, the aspects of strains and doses dependencies, but also the diversity of drug formulations seem to be an obstacle to their use by general practitioners. However, probiotics remain an alternative and safe therapeutic approach in primary care.

Methods: We conducted a study that was both prospective and indirect, in order to identify situations in which probiotics were prescribed by general physicians, through their deliveries in drugstores of Corrèze.

Results: This study shows that a third of probiotics dispensing are done according to a GP prescription or counselling. Our study also reveals a growing interest in prevention in general and in the use of probiotics in particular. One delivery on four is made on direct request of the patient, and their main requests are about preventive actions.

Discussion: In front of an observed strong adhesion among patients, it appears necessary for the family doctors to favor an anthropocentric and holistic approach, with a more pro-active management, and thus giving more credibility to the physician-patient relationship compared to the one physician-sick.

Keywords : general practitioner, probiotics, prescription situations, strain and dose dependencies, primary care, therapeutic alternative, prospective study, physician-patient relationship.

