

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 décembre 2022

Par **Rewan LEGRAND**

Né le 10 janvier 1988 à Al Hassakeh, Syrie

Utilisation des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

Thèse dirigée par le **Docteur Dominique CAILLOCE**

Examineurs :

Monsieur le **Professeur Pierre JÉSUS**..... Président du Jury
Monsieur le **Professeur Philippe BERTIN**..... Juge
Monsieur le **Professeur Henri-Hani KARAM** Juge
Madame le **Docteur Karen RUDELLE**Juge
Monsieur le **Docteur Dominique CAILLOCE**Membre invité
Madame le **Docteur Mathilde LACOURCELLE** Membre invitée



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 décembre 2022

Par **Rewan LEGRAND**

Né le 10 janvier 1988 à Al Hassakeh, Syrie

Utilisation des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

Thèse dirigée par le **Docteur Dominique CAILLOCE**

Examineurs :

Monsieur le **Professeur Pierre JÉSUS**..... Président du Jury
Monsieur le **Professeur Philippe BERTIN**..... Juge
Monsieur le **Professeur Henri-Hani KARAM** Juge
Madame le **Docteur Karen RUDELLE**Juge
Monsieur le **Docteur Dominique CAILLOCE**Membre invité
Madame le **Docteur Mathilde LACOURCELLE**Membre invitée



Le 9 septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
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
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
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
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
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
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

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
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
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIODIAGNOSTIC
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

Monsieur le **Professeur Pierre JÉSUS**, merci d'avoir accepté de présider la soutenance de mon travail de thèse, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le **Professeur Philippe BERTIN**, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le **Professeur Henri-Hani KARAM**, je vous remercie et vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le **Docteur Dominique CAILLOCE**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre disponibilité, pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre patience, ainsi que pour votre soutien durant ce travail de recherche. Je vous suis sincèrement reconnaissant.

Madame le **Docteur Karen RUDELLE**, merci pour votre aide précieuse tout au long de l'élaboration de ma thèse et d'avoir accepté de juger ce travail de recherche.

À Madame le **Docteur Martine CAILLOCE**, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes précieux conseils et tes encouragements. Tes qualités humaines et professionnelles sont un modèle pour moi.

À Madame le **Docteur Mathilde LACOURCELLE**, merci pour ton écoute, ta bienveillance et ton soutien. Permits-moi de t'exprimer toute ma gratitude.

À ma mère, toi qui n'es plus là physiquement mais présente à chaque « pluie traversière », à chaque levé de soleil, avec le parfum des fleurs et la brise du vent.

À mon père, qui a cru en moi. Merci pour ton travail et tes encouragements qui sont à l'origine de l'aboutissement de ce parcours, et ce, malgré tes conditions de vie difficiles.

À mes petites boules d'amour et de joie de vivre Eva et Élia.

À mes frères et sœurs, merci d'être là. Merci pour la chaleur que vous me portez et le soutien indéfectible que vous représentez pour moi.

À mon beau-père, André, toi qui comptes beaucoup pour moi. Merci pour ta douceur, ton authenticité et ta présence.

À ma princesse et amour Cathy, toi qui m'as toujours soutenu et a été présente à mes côtés sans relâche. « Veux-tu que je te dise ? Gémir n'est pas de mise » auprès de toi.

Je n'ai pas de mots pour te remercier, je te dédie ce travail.

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/>



Liste des abréviations

ACG American College of Gastroenterology
ADN Acide desoxyribonucleique
AESA Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
AHRQ Agence pour la Recherche et la Qualité des Soins de Santé
AMM Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CIRM Centre International de Ressources Microbiennes
CT commission de la transparence (de la HAS)
ECCO European Crohn's and Colitis Organisation
EMA European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ESPGHAN European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FAO Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA Food and Drug Administration
FMT Faecal Microbiota Transferts
HAS Haute autorité de santé
HOMA Homeostatis Model Assessment
INRA Institut national de la recherche agronomique
IPA International Probiotics Association
LAB Bactéries acide lactique
LBP Live Biotherapeutic Products (produits biothérapeutiques vivants)
LBT Thérapies à base de bactéries vivantes
NGP Next-Generation Probiotics (probiotiques de nouvelle génération)
NGS Next Generation Sequencing (séquençage à haut débit)
UFC Unités formant colonie
OMG Organisation Mondiale de Gastroentérologie
OMS Organisation Mondiale de la Santé
ONUAA Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
PCR Polymerase chain reaction
SII Syndrome de l'intestin irritable
SYNADIET Syndicat National des Compléments Alimentaires
SMR service médical rendu
VMT Vaginal microbiota transplantation (transfert du microbiote vaginal)

Table des matières

Remerciements	12
Droits d'auteurs	14
Liste des abréviations	15
Table des matières	16
Table des tableaux	18
INTRODUCTION	19
I. REVUE DE LITTÉRATURE 1 ^{ÈRE} PARTIE : LES PROBIOTIQUES	21
1.1. Histoire des probiotiques	21
1.1.1. Connaissance ancienne du microbiote	21
1.1.2. Tournant scientifique du 19 ^{ème} siècle au début du 20 ^{ème} siècle	21
1.1.3. Le 20 ^{ème} siècle	23
1.2. Mécanismes d'actions du microbiote	26
1.3. Contexte médical des probiotiques	28
1.3.1. Définition	28
1.3.2. Engouement du public et des scientifiques	28
1.3.3. Règlementation des nomenclatures de souches probiotiques	29
1.3.4. Classification en France des produits et thérapies à base de souches probiotiques	30
1.3.5. Efficacité souche et dose dépendante	30
1.3.6. Le problème de la conservation des probiotiques	31
1.3.7. Probiotiques les plus communs et problème du non-respect des indications	32
1.3.8. Indications des probiotiques dans de nombreux domaines médicaux	32
1.3.9. Les recommandations officielles	38
1.3.10. Effets secondaires et contre-indications	40
1.4. Les médicaments microbiotiques	44
1.4.1. La transplantation de microbiote fécal	44
1.4.2. Consortium ou consortia	45
1.4.3. Les produits biothérapeutiques vivants	45
1.5. Les prébiotiques	47
1.6. Les symbiotiques	47
1.7. Contexte législatif des probiotiques	48
1.7.1. Médicaments, Dispositifs médicaux et Autorisation de Mise sur le Marché	48
1.7.2. Règlementation des compléments alimentaires	48
1.8. Enjeux économiques et impact sur le développement des probiotiques	55
1.8.1. Un marché conséquent et en rapide expansion	55
1.8.2. Attentes des laboratoires, des industriels et des consommateurs pour une plus grande visibilité du terme « probiotiques »	56
1.9. En résumé : complexité du contexte clinique et réglementaire des probiotiques à laquelle les médecins généralistes sont confrontés	57

II. REVUE DE LITTÉRATURE 2ÈME PARTIE.....	58
LA PERCEPTION ET L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES PAR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES.....	59
2.1. La perception et l'utilisation par les médecins généralistes des probiotiques	59
2.2. Des médecins sous influence.....	61
2.2.1. L'influence des laboratoires	61
2.2.2. Des prescriptions souvent à la demande des patients	62
2.3. Freins à l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes	64
2.3.1. Un manque de référentiel	64
2.3.2. Un manque de connaissances.....	64
2.3.3. Un coût élevé	65
III. RECHERCHE.....	66
3.1. MÉTHODOLOGIE.....	66
3.1.1. Problématique	66
3.1.2. Intérêt et objectifs de l'étude.....	66
3.1.3. Question de recherche	67
3.1.4. Hypothèses de travail	67
3.1.5. Matériel et Méthodes	68
3.2. RÉSULTATS.....	69
3.2.1. Description de la population	69
3.2.2. Habitudes de prescription des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin.....	71
3.2.3. Freins à la prescription des probiotiques	75
3.2.4. Connaissance des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin	76
3.2.5. La formation en lien avec les probiotiques	77
3.2.6. Données comparatives	79
3.3. DISCUSSION.....	82
3.3.1. Réponses aux hypothèses de l'étude	82
3.3.2. Analyse des résultats	83
3.3.3. Connaissance des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin	86
3.3.4. La formation en lien avec les probiotiques.....	87
3.3.5. Limites de l'étude.....	88
3.3.6. Points forts de l'étude	90
CONCLUSION	91
Références bibliographiques	92
Annexes	106
Serment d'Hippocrate.....	118
RÉSUMÉ.....	119

Table des tableaux

Revue de littérature

Tableau 1. Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques.....	29
Tableau 2. Gamme de produits contenant des probiotiques	50
Tableau 3: Exemples d'allégations nutritionnelles et d'allégations de santé.....	52
Tableau 4 : Classement des marchés nationaux des probiotiques en 2017	56

Résultats

Tableau 5 Résumé des caractéristiques des participants.....	70
Tableau 6 Données comparatives (1/2).....	80
Tableau 7 Données comparatives (2/2).....	81

INTRODUCTION

Le tube digestif humain abrite autour de 10^{13} micro-organismes (autant que le nombre de cellules constituant le corps). Le rôle du microbiote intestinal, cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, est de mieux en mieux connu. En effet, l'évolution ces quarante dernières années, des méthodes d'analyse du microbiote intestinal (méthodes d'analyses moléculaires dans les années 80 et méthodes actuelles de séquençage à haut débit) ont permis d'analyser simultanément la composition d'un grand nombre de bactéries (1) et de révéler le rôle important et complexe du microbiote dans de nombreuses maladies physiques ou psychiques ainsi que dans le maintien de la santé globale.

Ces découvertes ont mené à un accroissement des recherches portant sur les probiotiques et ceux-ci sont aujourd'hui considérés comme des sources de nouvelles stratégies thérapeutiques dans de nombreuses affections telles que : la prévention de la dénutrition (2), la modulation du système immunitaire (3), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (4, 5) la réduction des diarrhées post-antibiotiques (4, 6), la réduction des troubles fonctionnels digestifs (5,7,8), la diminution des risques de cancer (5), le diabète (9, 10), les troubles neuropsychiatriques (11,12), la prévention de la colique du nourrisson (13), la diminution du cholestérol (14), les symptômes liés au vieillissement (15), etc.

Des études récentes suggèrent également que les probiotiques peuvent diminuer l'incidence et la gravité des maladies infectieuses virales y compris l'infection par SRAS-CoV-2 (16).

Cependant, les données concernant les probiotiques et leurs effets sont parfois contradictoires et les études de qualité modérée (17). Devant l'engouement accru du public et l'essor économique considérable que représente ce marché depuis une quinzaine d'années, il paraît important de tempérer l'enthousiasme clinique que suscitent les probiotiques en rappelant qu'ils ne sont pas une « solution miracle » à toutes les affections et présentent pour certains des effets indésirables et contre-indications (18, 19).

Les médecins généralistes sont à l'interface de ces enjeux, et comme souvent, en première ligne pour répondre à la demande de leur patientèle, juger du caractère adapté ou non de leur prescription, trouver le juste milieu entre prise de recul face à la pression des médias et laboratoires d'une part, et ouverture et intégration de ces nouvelles possibilités thérapeutiques à leur pratique d'autre part.

Quelques études récentes se sont penchées en France sur l'accueil réservé par les médecins généralistes aux probiotiques dans leur pratique. La plupart de ces recherches s'intéressent à une pathologie (ex : syndrome de l'intestin irritable), à une population en particulier (ex : pédiatrique) ou à une spécialité (ex : gastroentérologie). Malgré tout, les résultats indiquent dans l'ensemble un intérêt croissant des médecins pour les probiotiques. Une majorité les prescrit à leur patientèle, souvent en complément d'un autre traitement.

Mais Guillemin (20) décrit la représentation des probiotiques par les médecins généralistes comme « hétérogène, mêlant connaissances, croyances et empirisme ». Les habitudes de prescription, les connaissances des indications, contre-indications et effets secondaires des probiotiques sont disparates parmi les médecins. Le doute voire un certain malaise face à la bonne utilisation des probiotiques est souvent évoqué par les médecins généralistes. Les études mettent en lien ces difficultés avec le statut encore peu clair des probiotiques (très peu sont reconnus comme médicaments), le manque de référentiel et le manque de formation.

La question de l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes reste un phénomène peu documenté et aucune étude à ce jour n'a été réalisée directement auprès des médecins généralistes en Limousin. La présente recherche a pour objectif de mener une enquête de pratique afin de mieux cerner les habitudes de prescription des probiotiques des praticiens limousins, leurs connaissances de ces produits, leur sentiment d'être à l'aise ou non avec leurs modalités d'utilisation, les possibles freins à leur utilisation et les sources et demandes éventuelles de formation des médecins dans ce champ spécifique.

I. REVUE DE LITTÉRATURE 1^{ÈRE} PARTIE : LES PROBIOTIQUES

1.1. Histoire des probiotiques

1.1.1. Connaissance ancienne du microbiote

La connaissance des micro-organismes bénéfiques pour la santé n'est pas récente. Leur utilisation empirique date de millénaires et commence par l'invention du pain au levain, de la bière puis du yaourt (21).

Les différentes civilisations les ont utilisés dès le néolithique comme en atteste la découverte de traces d'une boisson fermentée datant de 7000 avant J.C. (22).

Dans la grande vallée fluviale de Mésopotamie 4000 ans avant J.C., les Sumériens, à l'origine de l'élevage, évoquaient déjà les bienfaits du fromage (23).

En effet, le fromage ou le caillé sont moins périssables dans un délai court que le lait qui se détériore très vite (24).

Dans l'Égypte ancienne, on pense que la maladie est causée par des agents pathogènes. Ces derniers seraient soit véhiculés par l'air, la nourriture, produits par le corps du malade ou infligés par des divinités. Ces agents sont non visibles et leur décomposition est perçue comme à l'origine d'une intoxication et d'un blocage de la circulation des liquides corporels. Les Égyptiens effectuent des lavements comme pratique préventive et curative et celle-ci est mentionnée dans le papyrus Ebers ; un document rédigé il y a plus de 3500 ans (25, 26).

Les lavements ont également une place importante dans la médecine hippocratique en vue d'éliminer les humeurs en excès. Hippocrate déclarait : « *Je ferai servir le régime diététique à l'avantage des malades selon mon pouvoir et mon jugement* » (27).

Jean Fernel, premier médecin d'Henri II (1519-1559) indique les lavements pour traiter les douleurs, les ulcères et pour adoucir les humeurs âcres et attirer les humeurs des parties voisines. Il affirme que les lavements sont plus efficaces que les potions. Il considère que la purgation par des lavements et vomitifs est le « propre remède de la cacochymie », capable de traiter les humeurs très impures, et parfois plus efficace que la saignée dans la « cacochymie des veines » (28).

1.1.2. Tournant scientifique du 19^{ème} siècle au début du 20^{ème} siècle

La fermentation alcoolique par exemple a été utilisée par l'homme dans la fabrication de la bière ou celle du vin depuis des millénaires, sans qu'il en connaisse les processus biologiques précis.

L'intérêt scientifique des probiotiques ne connaît son essor qu'à partir du XIX^{ème} siècle du fait des progrès scientifiques durant cette période contribuant à une meilleure connaissance du microbiote (22, 29).

Cet intérêt se traduit par l'augmentation du nombre de publications sur les probiotiques ainsi que la fabrication d'aliments fermentés et de produits alimentaires enrichis en microbes. Cette étape permet de quitter une période « empirique » pour évoluer vers une utilisation plus rationnelle et précise des probiotiques (30).

En 1854, Louis Pasteur constate que la fermentation alcoolique est due à un organisme vivant produisant de l'acide lactique (31).

En 1857, il publie un livre intitulé « Mémoire sur la fermentation appelée lactique » qui établit l'origine microbienne de la fermentation. Ce livre marque la naissance de la microbiologie (32).

Ces micro-organismes lactiques cités par Pasteur en 1857 sont isolés par Lister à partir de lait fermenté en 1878 (33).

En 1885, Louis Pasteur postule : « La vie n'est pas possible sans bactéries. » (30).

Les premières bactériothérapies intestinales sont effectuées entre 1890 et 1920 (33).

En 1899, le pédiatre Henry Tissier de l'Institut Pasteur, isole un Bifidobacterium à partir d'un enfant nourri au sein. Il remarque que les selles des enfants souffrant de diarrhée ne possèdent aucune de ces bactéries et que l'administration de ces bifides aux enfants malades aide au rétablissement d'une flore intestinale normale suivi d'une guérison (34).

En 1901, le microbiologiste néerlandais, Martinus Beijerinck, découvre le genre Lactobacillus (35).

Au début du vingtième siècle, Elie Metchnikoff (immunologiste et microbiologiste de l'Institut Pasteur, lauréat du Nobel de médecine 1908 (23)) met en évidence les bénéfices des ferments lactiques sur notre organisme. Il suggère que modifier la flore intestinale peut supprimer "l'auto-intoxication intestinale" et le vieillissement qui en résulte. Cette modification consiste à remplacer les microbes nuisibles par des microbes bénéfiques via le respect d'un régime alimentaire équilibré contenant des aliments fermentés apportant des microbes en quantité. Metchnikoff avait remarqué que les paysans bulgares avaient une plus grande longévité grâce à leur régime alimentaire ; un régime qui comprenait de grandes quantités de yaourt fermenté (36).

Ces yaourts contenaient des bactéries produisant de l'acide lactique (LAB). Il postule que cette longévité de la population bulgare est liée aux lactobacilles utilisés pour transformer le lait en yaourt et non au yaourt lui-même. Il nomme ces bactéries la "Bacille bulgare" (le lactobacillus bulgaricus) (34).

Isaac Carasso, médecin originaire des Balkans qui a exercé à Barcelone, s'est inspiré des recherches d'Elie Metchnikoff. Carasso, en 1919, produit les premiers yaourts industrialisés à l'aide de ferments isolés par l'Institut Pasteur. Ses yaourts seront premièrement vendus en pharmacie en tant que médicaments. Il donna à sa société le nom de Danone, diminutif en catalan du prénom de son fils, Daniel (37).

Les découvertes se poursuivent et en 1917, Alfred Nissle isole une souche d'Escherichia coli non pathogène à partir des selles d'un soldat allemand de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé l'entérocolite lors d'une épidémie sévère de shigellose. La protection de ce combattant contre l'entérocolite aboutit au cas rare d'un probiotique non lactique. Cette souche sera ensuite utilisée pour traiter les troubles gastro-intestinaux.

Dans les années 1920, d'autres souches de « ferments lactiques » sont découvertes : Lactobacilline, Lactobacillus acidophilus, Saccaromyces boulardii (1923) (33).

Pour combattre les épidémies de diarrhée, le médecin japonais Dr Minoru Shirota isole et utilise la souche *Lactobacillus casei* Shirota. En 1935, un produit probiotique utilisant cette souche est commercialisé (YAKULT) (34).

À la suite de ces travaux de prédécesseurs précoces, le domaine scientifique des probiotiques connaît tout au long du XX^{ème} siècle et jusqu'à ce jour un essor considérable. Des milliers d'études ont été publiées sur les probiotiques ainsi que les prébiotiques (34).

1.1.3. Le 20^{ème} siècle

a. Le terme probiotique

En 1953 le terme « probiotique » est introduit par le médecin allemand, Werner Kollath en opposition au terme « antibiotique ». Il désigne des « substances actives qui sont nécessaires à une vie en bonne santé » (22).

En 1954, Ferdinand Vergin utilise également le terme dans la littérature scientifique dans un écrit intitulé « Anti-und Probiotika » dérivé du grec « pro bios » (« en faveur de la vie ») (38).

En 1965, deux vétérinaires, Lilly et Stillwell utilisent le mot « probiotic » dans le titre d'un article publié dans *Sciences* : « Probiotics : growth-promoting factors produced by micro-organisms ». Ils expliquent qu'il s'agit de substances sécrétées par un organisme capable de stimuler la croissance d'un autre organisme (39).

En 1989, Fuller, professeur britannique, donne une autre définition du probiotique. Il le définit comme : « un microbe vivant utilisé dans la supplémentation alimentaire animale apportant un bénéfice à l'hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal » (40).

Les définitions ne cessent d'évoluer jusqu'à ce qu'en 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en association avec la Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO), officialise la définition du terme « probiotique » comme : « **micro-organismes vivants qui, lorsque administrés en quantité adéquate, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte** » (36).

Ainsi il aura fallu près d'un demi-siècle pour arriver à la définition actuelle des probiotiques (41).

Par la suite, les circonstances économiques et industrielles, avec notamment une forte influence de la filière agroalimentaire, impactent davantage l'évolution des probiotiques que les seuls progrès de la médecine (c.f chapitre I.8) (33).

b. Évolution de la microbiologie et des méthodes d'analyse

- **Évolution de la microbiologie**

La microbiologie a mis en évidence plusieurs lignées bactériennes qui constituent le corps humain. Jusque récemment la science a opposé l'individu et la population biologique. Or la

microbiologie a permis de comprendre que l'individu est lui-même une population. En effet, plusieurs phénomènes symbiotiques existent au sein de cette population à différentes échelles spatio-temporelles. Ainsi, la conception commune de l'individualité biologique a profondément évolué (42).

- **Méthodes d'analyse**

Au fil des années, les méthodes d'analyse du microbiote ont évolué.

Jusque dans les années 80 : l'étude du microbiote se faisait par la mise en culture et par les tests de génotypage et de phénotypage. Cette méthode était incomplète car environ la moitié des espèces bactériennes de l'intestin humain n'a jamais pu être cultivée dans des conditions de laboratoire. De plus, elle était très coûteuse et laborieuse (43).

À partir des années 90, le développement de méthodes d'analyses moléculaires permet des méthodes plus directes et plus ciblées. Les biologistes peuvent désormais isoler et manipuler les composants moléculaires des cellules et des organismes.

Ces méthodes se basent sur l'amplification d'une partie de l'ARN ribosomique (ARNr) par PCR (polymerase chain reaction) ou par le séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing, NGS). Elles permettent un séquençage rapide de milliers à plusieurs millions de molécules d'ADN ou d'ARN simultanément et donc une analyse plus précise, plus rapide et plus complète (1, 43, 44).

c. Les antibiotiques

En 1928, Sir Alexander Fleming découvre par hasard la pénicilline. L'attention scientifique se portent alors essentiellement sur les antibiotiques (34).

Les antibiotiques ont un caractère iatrogène et sont accusés dès leur origine de générer des antibiorésistances, d'initier des dysbioses et de déclencher des diarrhées et colites (colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*) (33).

À partir des années 50, les probiotiques commencent à être utilisés en réponses à ces effets secondaires des antibiotiques (45).

d. Commercialisation des probiotiques

L'année 1910 est marquée par la première commercialisation en France de probiotiques. Le docteur Pierre Boucard découvre les vertus antidiarrhéiques de la souche *Lactobacillus LB*. Cette souche est alors commercialisée sous le nom de Lactéol®.

Découverte en 1923 par Henri Boulard et également connue pour ses vertus antidiarrhéiques, l'ultralevure® est commercialisée en 1961 en tant que médicament à base de souche *saccharomyces boulardii*.

Ces quinze à vingt dernières années, le nombre de produits probiotiques a connu une augmentation exponentielle (20) (c.f. chapitres I.8) cependant, la réglementation autour de ces produits reste jusqu'ici non précise (45) (c.f. chapitres I.7). En 2006, l'ensemble des médicaments à base de probiotiques ne sont plus pris en charge par la sécurité sociale et l'Ultra-levure® et Lactéol® ne sont plus remboursés.

e. Usage des probiotiques dans la filière agroalimentaire

Les probiotiques sont commercialisés et utilisés dans les fermes à partir des années 1960. Le premier usage dans l'élevage date de 1925 avec l'utilisation de la souche bacillus acidophilus dans le but de prévenir la coccidiose des poules.

En 1969, le Comité Swann (Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine) recommande leur utilisation pour restreindre l'usage des antibiotiques en alimentation animale associé à l'augmentation des résistances bactérienne (46).

Entre les années 1970 et 1990, on prête aux micro-organismes probiotiques des propriétés zootechniques. Ces propriétés sont : l'amélioration du gain de poids, du coefficient de digestibilité, et également des effets sanitaires comme la diminution des diarrhées et de la morbidité.

Mais l'absence d'innovations scientifiques, de cadre réglementaire durant cette période ainsi que le manque de données scientifiques et de compréhension du mécanisme d'action contribue à réduire la confiance des éleveurs et des vétérinaires. On observe donc un déclin de l'utilisation des probiotiques sur le marché européen et un ralentissement de la recherche à partir des années 90. Bernardeau et Vernoux (2009) définissent cette période d'utilisation des probiotiques en alimentation animale jusqu'en 1993 comme « la première génération de probiotiques ».

Plusieurs facteurs vont par la suite relancer l'utilisation des micro-organismes en alimentation animale tels que l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance décrétée en 2006 en Europe, les avancées scientifiques ultérieures en matière d'écologie digestive et d'interactions microbiennes et l'utilisation des probiotiques dans l'alimentation humaine (47).

1.2. Mécanismes d'actions du microbiote

Il existe une association mutualiste ou symbiotique entre l'homme et les micro-organismes endogènes. Ces derniers sont dotés d'enzymes dont l'homme ne dispose pas, capables de métaboliser et de former des métabolites pouvant être utilisés par l'hôte tout en produisant leur propre source d'énergie. Cet ensemble de micro-organismes qui vivent au contact du revêtement cutanéomuqueux d'un hôte sans entraîner de désordre est appelé « microbiote » ou « flore commensale ». On distingue cinq flores principales : cutanée, respiratoire haute, génitale, digestive et la flore urinaire, récemment découverte. Chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et quantité différentes (48, 49, 50, 51, 52, 53).

L'hôte fournit un environnement riche en nutriments favorable aux développements des micro-organismes et en échange, ces derniers exercent des effets bénéfiques indispensables que l'hôte ne peut pas produire par lui-même (50, 52, 53).

Dans ce chapitre, nous nous pencherons plus spécifiquement sur les mécanismes d'action du microbiote intestinal.

Des études réalisées sur des souris ont mis en lumière les fonctions assurées par le microbiote intestinal (50).

Parmi ces fonctions, on relève :

- **Le renforcement de la barrière intestinale** via l'augmentation du nombre de bactéries anaérobiques bénéfiques et la diminution de la population des micro-organismes potentiellement pathogènes (50, 52, 54).
- **La régulation du métabolisme intestinal** en produisant, entre autres, des produits métaboliques tels que les acides gras à chaîne courte. Ces derniers ont des rôles divers comme fournir de l'énergie à l'ensemble de l'organisme, stimuler l'absorption des ions et des particules nécessaires. Ces acides gras pourront être consommés comme nutriments ou être utilisés comme des signaux chimiques de communication avec les cellules de l'hôte.
- **L'harmonisation de la physiologie intestinale**, par son impact sur l'épithélium intestinal en assurant un bon fonctionnement de l'épithélium colique (50, 52, 53).

Le microbiote aurait également un rôle dans l'absorption des glucides et des lipides ainsi que le stockage des graisses (50).

- **Le développement et la maturation du système immunitaire** en diminuant l'inflammation et en renforçant la réponse immune contre la stimulation antigénique et en augmentant :
 - le nombre de lymphocytes intraépithéliaux,
 - de certaines populations lymphocytaires T,
 - la sécrétion intestinale d'IgA,
 - la concentration d'Ig sériques
 - la production de cytokines (50, 53).
- **L'amélioration de la communication de l'axe intestin-cerveau.** Pour réduire la réponse de l'organisme face au stress, le microbiote pourrait jouer un rôle de régulateur

et d'éducateur de l'axe corticotrope. Il semblerait qu'avoir un microbiote de qualité et bien établi dans le jeune âge joue un rôle dans la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope (55).

L'hôte et son alimentation procure un environnement qui échange continuellement avec le microbiote, lui-même en relation stable et harmonieuse avec l'épithélium intestinal et le système immunitaire. Ces échanges aboutissent à une homéostasie et un équilibre intestinal. Le maintien de cet équilibre est essentiel pour la santé de l'hôte.

Certains facteurs peuvent menacer cette homéostasie et déclencher des réactions pathologiques métaboliques, inflammatoires, immunitaires ou infectieuses. L'administration de probiotiques permet de rétablir cet équilibre, au moins temporairement (56).

1.3. Contexte médical des probiotiques

1.3.1. Définition

Les probiotiques sont définis en 2001 par l'OMS comme « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ».

Même si les bactéries lactiques sont utilisées depuis des milliers d'années pour la conservation de la nourriture par fermentation et peuvent potentiellement jouer un rôle comme agents bénéfiques pour la santé, le terme "probiotique" est réservé aux microbes vivants et pour lesquels un bénéfice pour la santé a été prouvé par des études contrôlées chez les humains (34).

1.3.2. Engouement du public et des scientifiques

Sur le plan commercial, les ventes de probiotiques ne cessent de croître et représentent des milliards de dollars. Ce marché devrait représenter 64 milliards de dollars en 2023 (cf. chapitre I.8) (57).

En France, 62% des pharmaciens déclarent avoir des retours positifs des consommateurs de probiotiques. En effet d'un point de vue empirique, les probiotiques semblent efficaces. En revanche, le retour de certains consommateurs relève des problèmes liés à l'arrêt des probiotiques (58).

Leur consommation peut se faire sur prescription médicale mais ils peuvent également être dispensés par le pharmacien ou consommés en automédication par le patient même. Un grand nombre de ces produits est en vente libre en dehors des pharmacies notamment sur internet (59).

Plusieurs études montrent que les prescriptions et conseils des médecins généralistes sont à l'origine d'environ un tiers des délivrances des probiotiques en pharmacie, souvent suite à la demande du patient. Leur délivrance se fait majoritairement sur les conseils des pharmaciens (60, 61).

Scientifiquement parlant, aucun probiotique n'a été identifié comme ayant un Service Médical Rendu suffisant et l'ANSM n'est à ce jour pas favorable à leur prescription (20).

Malgré cela, la communauté scientifique accorde un intérêt croissant au potentiel thérapeutique de ces micro-organismes. Les probiotiques sont considérés comme une alternative possible dans la prise en charge de certaines pathologies.

Depuis la définition de l'OMS en 2001, le développement de la recherche scientifique a été considérable tant sur le plan de l'administration des micro-organismes que sur celui de la modulation du microbiome humain ; la compréhension de leurs effets ne cesse d'augmenter. La recherche avance à grande vitesse et, alors qu'en 2001 on comptabilisait 760 articles scientifiques indexés sur le terme « probiotique », ce chiffre est passé à 20 315 articles en 2019 (57).

Depuis 2015, les dix universités qui publient le plus sont regroupées en cinq régions : l'Amérique du Sud, la Chine, les Etats-Unis, l'Europe et l'Iran (45).

Le potentiel de manipulation de ces écosystèmes microbiens suscite un grand espoir pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Réaliser des fonctions thérapeutiques via l'ingestion ou l'administration de microbes vivants gagne en popularité. Cependant trop d'études sur le microbiome chez les rongeurs et les humains « survendent » des découvertes limitées et la mauvaise utilisation du terme probiotique est à l'origine de beaucoup de désinformation. Le respect d'une définition scientifique stricte des « probiotiques » ainsi qu'une évaluation rigoureuse de leurs résultats cliniques réels, favoriseraient davantage de clarté et de compréhension dans ce domaine dynamique (57).

1.3.3. Règlementation des nomenclatures de souches probiotiques

Les propriétés d'un probiotique sont données par une souche spécifique, non par l'espèce ni par le genre. Dans la communauté scientifique, les souches probiotiques sont déposées dans une collection de cultures reconnue et acceptée au niveau international (ex : Centre International de Ressources Microbiennes (CIRM) de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA)) (62).

L'identification et la nomination de ces souches se fait par le genre, l'espèce, la sous-espèce (s'il en existe) et par des caractères alphanumériques. Par exemple, « *Lactobacillus casei* DN-114 001 » (34) ou encore « *Lactobacillus acidophilus* LA 401 » (62).

Le tableau ci-dessous en donne une illustration (tableau n°1).

Tableau 1. Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques. Source : Organisation Mondiale de Gastroentérologie, 2017 (34).

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>ramnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogourt Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, American Type Culture Collection; CNCM, National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB, National Collection of Industrial and Marine Bacteria.

Pour qu'un produit soit qualifié de probiotique certaines conditions sont nécessaires. Cela implique des critères techniques, des critères fonctionnels, des critères d'innocuité et en particulier des critères d'identification de la souche selon la nomenclature internationale (20, 60). Cette souche microbienne doit être vivante, capable de survivre au cours du transit intestinal et apte à proliférer au sein du tube digestif afin d'engendrer une action bénéfique

Ces attentes sont indiquées dans le rapport original de la Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO) et de l'OMS (2002) , précisées en 2014 qui énumère onze recommandations (cf. chapitre I.3.9) (36, 63).

Ce rapport précise notamment que « les aliments fermentés, les prébiotiques, les greffes de microbiote fécal et les souches microbiennes du même genre ou de la même espèce que les souches probiotiques documentées mais qui n'ont pas subi de tests appropriés sur l'hôte cible ne doivent pas être considérés comme des probiotiques sur la base du respect de la définition scientifique. » (57).

1.3.4. Classification en France des produits et thérapies à base de souches probiotiques (cf. chapitre I.7)

Ces produits ou thérapies peuvent être classées :

- Comme **compléments alimentaires** : ce sont des produits contenant des souches microbiotiques issues de produits alimentaires fermentés généralement associés à des vitamines ou des minéraux comprenant une ou plusieurs allégations de santé en lien avec l'immunité, la digestion ou le rééquilibrage de la flore vaginale (45).
- Comme **médicaments probiotiques** : seuls quelques probiotiques à visée digestive et gynécologique possèdent une autorisation de mise sur le marché et sont reconnus comme médicaments (20, 59).
- Comme **médicaments microbiotiques** : ils comprennent de nouvelles thérapies à base de souches microbiennes (Faecal Microbiota Transferts, Consortium et Live Biotherapeutic Products (LBP). Jusqu'ici, aucun dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'a été validé par une instance réglementaire (Food and Drug Administration - FDA ou European Medicines Agency - EMA) (45).
- Comme **probiotiques de « nouvelle génération »** ou « Next-Generation Probiotics » (NGP). Ce sont des souches de probiotiques non suffisamment étudiées issues du microbiote intestinal de personnes en bonne santé. Selon l'avancée des études, ils pourraient devenir candidats à des thérapies à base de bactéries vivantes (LBT).

1.3.5. Efficacité souche et dose dépendante

Plusieurs éléments déterminent l'efficacité des souches probiotiques : la pathologie, la souche et la dose utilisées (56) ainsi que la forme galénique (64).

L'efficacité des probiotiques ne s'améliore pas nécessairement avec une concentration plus élevée de bactéries (36).

Concernant leur durée d'action, une méta-analyse publiée en 2015 - bien que les études n'utilisent pas la même souche bactérienne, ni la même dose probiotique administrée - montre que l'efficacité des probiotiques est supérieure à celle d'un placebo. Cette même méta-analyse suggère que la durée d'action des probiotiques n'est pas proportionnelle à la durée d'administration et que leur efficacité est réduite lors d'une utilisation à long terme (65).

Il est difficile de statuer quant à la durée d'action bénéfique des probiotiques car la plupart de ces études sont réalisées sur une courte durée utilisant des souches, des doses et des durées de traitement différentes. De plus, la qualité de ces études est variable (34).

Dans l'ensemble, il en ressort que les probiotiques coloniseraient temporairement le tractus digestif et ne restaureraient pas durablement un microbiote altéré (66).

L'efficacité du *Saccharomyces boulardii* est constatée mais modérée dans le traitement de la diarrhée infectieuse et dans la prévention de la diarrhée post antibiotiques chez l'enfant uniquement.

Les données concernant l'efficacité de certains probiotiques couramment utilisés dans le traitement ou la prévention des pathologies suivantes sont discordantes et le niveau de preuves reste faible : coliques du nourrisson, dermatite atopique, troubles fonctionnels intestinaux, infection à *Helicobacter pylori*, MICI, diarrhée du voyageur, vaginose bactérienne et candidose vulvo-vaginale à répétition (18, 67, 68).

1.3.6. Le problème de la conservation des probiotiques

Les doses de probiotiques nécessaires varient considérablement selon la souche et le produit. La plupart des produits ne sont pas fabriqués selon les normes pharmaceutiques et le maintien de la viabilité est un facteur très important en ce qui concerne la qualité des produits probiotiques.

Au moment de l'achat, certains des produits probiotiques sur le marché ne respectent plus les allégations mentionnées sur les étiquettes en ce qui concerne le nombre et les types de microbes viables contenus dans le produit. En effet les probiotiques sont susceptibles d'extinction pendant le temps de stockage car ce sont des organismes vivants.

En général, pour qu'à la fin de la durée de conservation du produit celui-ci ne tombe pas en-dessous du degré d'action mentionné sur l'étiquetage, les fabricants intègrent un petit surplus.

De nombreux produits vendus sans ordonnance contiennent 1×10 milliards d'unités formant colonie (UFC) par dose. Certains s'affirment efficaces à des doses plus basses et d'autres en nécessiteraient de plus élevées. En effet, il n'est pas facile de déterminer la dose nécessaire pour tous les probiotiques et ce paramètre devrait être soutenu par des études sur l'humain concluant à un bénéfice pour la santé.

Afin de minimiser les risques de toxicité ainsi que les risques de perte d'efficacité, il serait peut-être nécessaire de préciser une plage spécifique de d'unités formant colonie (UFC) admissible (34).

Ainsi, l'efficacité des probiotiques demeure souche et dose dépendante. Différents produits n'ont pas les mêmes modes d'actions et n'ont pas le même potentiel pour faire un « bon probiotique ».

Il n'existe pas de probiotique universel : à chaque souche correspond un site d'action et une indication donnée. Les activités de chaque souche donnée sont spécifiques selon sa nomenclature, sa viabilité au milieu digestif, son caractère métabolique, sa capacité d'adhérence aux cellules épithéliales et la composition de sa paroi et de son génome (69, 70).

Pour obtenir une efficacité souhaitée, il existe une dose seuil minimale. De plus, ces aspects souche-dose dépendants rendent difficile leur utilisation car ils sont intrinsèquement liés au microbiote du patient (60).

1.3.7. Probiotiques les plus communs et problème du non-respect des indications

À ce jour, les principaux micro-organismes considérés comme probiotiques sont répartis selon quatre genres : Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus et Saccharomyces. Les trois premiers sont des bactéries utilisant l'acide lactique (60). Ces genres comprennent plusieurs espèces qui elles même comprennent plusieurs souches. Chacune de ces souches possède des caractéristiques propres, y compris au sein d'une même espèce en termes de pathogénicité, tolérance digestive, adhésion cellulaire, production de composants protecteurs (acide lactique, peroxyde d'hydrogène, bactériocines) et stabilité dans le temps (35).

Ce sont les espèces de Lactobacillus et Bifidobacterium les plus communément utilisées comme probiotiques. La levure Saccharomyces cerevisiae et quelques espèces de E. coli et de Bacillus sont également utilisées comme probiotiques (34).

Parmi les nouvelles espèces de probiotiques, le clostridium butyricum a récemment été autorisé comme aliment nouveau par l'Union Européenne (71).

Or, en pratique, certains probiotiques recommandés dans une indication spécifique sont utilisés dans d'autres indications. En plus, l'efficacité d'une souche donnée est souvent extrapolée à d'autres souches. Ce phénomène est décrit dans la littérature et prend le nom d'« effet parapluie » (72).

Il est notable que le LACTEOL® et l'ultra-levure sont très régulièrement prescrits dans différentes indications (18, 73).

Cette forte prescription pourrait s'expliquer par leur remboursement jusqu'en 2006 (18).

1.3.8. Indications des probiotiques dans de nombreux domaines médicaux

Dans la littérature médicale, les indications de probiotiques sont limitées. Leur administration à grande échelle, chez des personnes en bonne santé, n'a pas apporté de preuve sauf en association avec les antibiotiques (19).

Cependant, de nombreuses études indiquent des effets bénéfiques dans différentes affections médicales listées ci-dessous. Une majorité des indications des probiotiques concerne des pathologies digestives.

- **En association avec les antibiotiques**

Dans ce cas, ils sont souvent délivrés en association avec la prise d'antibiotiques (58). En effet, l'efficacité des probiotiques est fortement mise en évidence chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique (34).

Les lactobacillus GG et les saccaromyces boulardii ont montré leur efficacité dans la prévention de diarrhées à clostridium difficile post-antibiotique chez l'adulte et l'enfant (59, 74).

L'efficacité des *s.boulardii* semble être supérieure lorsque l'administration est précoce et qu'elle est maintenue pendant toute la durée de l'antibiothérapie (75).

Malgré la tolérance moyenne, La souche *lactobacillus casei* est considérée comme la plus efficace pour les infections à *clostridium difficile*. L'association de plusieurs souches n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité ou de tolérance (74).

À noter que *lactobacillus rhamnosus GG* est la plus efficace et la mieux tolérée en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (74).

- **Syndrome de l'intestin irritable**

La société mondiale de gastro-entérologie recommande l'utilisation de *bifidobacterium lactis* DN- 173010 ou *B. infantis* 35624 lors du syndrome de l'intestin irritable (59).

Les probiotiques sont considérés, par le Collège d'Hépatogastro-entérologie, comme une option thérapeutique dans le traitement de SII (76).

L'utilisation de probiotiques réduit les ballonnements intestinaux et les flatulences et certaines souches comme *lactobacillus plantarum* 299v (41) peuvent améliorer la qualité de vie du patient en soulageant la douleur abdominale (34).

- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

L'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommande l'utilisation du VSL-3 (8 souches), pour maintenir la rémission induite par l'antibiothérapie et prévenir la pouchite en cas de maladies inflammatoires de l'intestin (59) Les probiotiques peuvent être recommandés chez les patients avec pouchite légère ou comme traitement d'entretien chez les patients en rémission (34).

En ce qui concerne la rectocolite hémorragique, le VSL-3 ou *E. coli* Nissle 1917 ont un effet bénéfique pour le traitement des poussées. Cependant, leurs effets sont très modérés comparés à la 5-amino-salicylé (59). Chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, une faible proportion de *Faecalibacterium prausnitzii* (*F prausnitzii*) a été fortement associée à un risque accru de rechute de la maladie. En effet le *F prausnitzii* pourrait être utilisée en tant que traitement potentiel pour corriger la dysbiose et réduire l'inflammation dans cette population (77).

- **L'Helicobacter pylori**

Il semblerait que l'administration de probiotiques améliore l'efficacité du traitement d'éradication de l'*helicobacter pylori* et réduit les effets secondaires. Mais, jusqu'ici, aucun probiotique ne fait consensus comme traitement latéral de cette pathologie devant la multitude d'études avec des résultats hétérogènes. Ces résultats varient entre :

- Inhibition de la colonisation par *Helicobacter pylori*,
- Microflore de substitution après une antibiothérapie pour réduire les effets secondaires et améliorer l'observance au traitement,
- Action antibactérienne directe des probiotiques contre *H.pylori* (59).

- **Dans d'autres affections du tube digestif**

L'utilité des probiotiques ne comporte pas de preuves solides dans le traitement de la diarrhée du voyageur (78).

Les probiotiques joueraient un rôle aux trois niveaux de prévention du cancer colorectal (79).

Cependant, leur bénéfice est discuté et très peu de preuves existent provenant d'études sur l'humain. Néanmoins, on estime que l'alimentation contribue à l'apparition du cancer colorectal et que les probiotiques et les prébiotiques pourraient améliorer les marqueurs biologiques associés à ce cancer.

En ce qui concerne la prévention de la diarrhée induite par les radiations dans le traitement du cancer, le rôle bénéfique des probiotiques a été démontré dans une méta-analyse en 2013 (34).

Les probiotiques peuvent être utilisés pour traiter une encéphalopathie hépatique minime. Des prébiotiques comme la lactulose sont également très utilisés dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie hépatique (34).

Les probiotiques jouent un rôle dans la stéatose hépatique non alcoolique. Ils se sont montrés utiles dans l'amélioration de scores de l'index HOMA (Homeostatis Model Assessment), les transaminases hépatiques et le taux de cholestérol sanguin (34).

- **Applications dermatologiques et anti-allergènes**

Les probiotiques seuls ou en association avec les prébiotiques, auraient des effets antiallergiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires (56). De plus, les probiotiques auraient un rôle dans les allergies alimentaires (80).

Les probiotiques pourraient avoir des effets en termes de réduction de la gravité de l'eczéma et non pas de la disparition des symptômes (81).

- **Affections gynécologiques**

Il semble que les ovules de probiotiques, en particulier les ovules à base de certaines souches de *Lactobacillus*, améliorent la guérison clinique de la candidose vulvo-vaginale en parallèle d'un traitement antifongique. Cet effet est observé à court terme et évite les rechutes à un mois, sans effet sur le long terme (20).

- **Dans le cadre de la grossesse**

Les probiotiques pendant la grossesse pourraient avoir plusieurs aspects bénéfiques.

Les probiotiques associés à une cure de vitamines D pendant la grossesse pourraient diminuer la glycémie à jeun et permettre de meilleurs taux d'insuline (82).

Les probiotiques qui montrent une efficacité dans la prévention du diabète gestationnel sont *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium lactis* (83).

L'administration de probiotiques pendant la grossesse réduirait les marqueurs pro-inflammatoires comme la protéine C-réactive (CRP) et les interleukines IL-4 et IL-10. Cela pourrait diminuer les risques d'accouchement prématuré et les risques de prééclampsie (84, 85, 86).

L'administration de la souche lactiplantibacillus plantarum 299V réduirait les risques d'anémie et de carence en fer chez les femmes enceintes (87).

Pour aider l'accouchement, les probiotiques augmenteraient le taux l'IL-5, l'IL-6, le TNF- α et le GM-CSF, nécessaires pour le travail d'accouchement (88).

L'administration aux femmes enceintes des souches, *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 en association, a un effet positif sur la flore vaginale. Cela permet une amélioration du score de Nugent chez toutes les femmes traitées prévenant d'une vaginose bactérienne liée aux pathogènes potentiels. Cette association de probiotiques au traitement antibiotique permet également d'améliorer les signes cliniques en cas de vaginose bactérienne et éviter les complications de cette infection pendant la grossesse (34, 35).

La prise de probiotiques pendant la grossesse pourrait avoir un effet sur la santé de l'enfant né jusqu'à ses 18 mois. Une cure de probiotiques est même recommandée par l'OMS aux femmes enceintes, si l'enfant à naître présente un risque d'allergie ou d'eczéma. D'autres études montrent que la consommation de probiotiques pendant la grossesse permet de diminuer les dermatites atopiques, l'eczéma et la rhino-conjonctivite chez l'enfant (85, 89).

Cependant, d'autres travaux portant sur l'effet des probiotiques appellent à la prudence dans l'utilisation des probiotiques pendant la grossesse. L'utilisation généralisée de ces produits durant cette période pourrait avoir un risque et leur bénéfices constatés sont peu conséquents. D'autres études suggèrent que leur effet bénéfique n'est pas établi en ce qui concerne le diabète sucré gestationnel et qu'ils pourraient augmenter le risque de prééclampsie (9).

- **Dans la régulation du métabolisme**

Des études sur les probiotiques et les prébiotiques sont en cours afin d'évaluer leurs effets dans la prévention de certaines manifestations du syndrome métabolique, y compris l'obésité, le diabète de type 2 et la dyslipidémie (10, 34).

Les sujets dénutris ont une diversité et un microbiote altérés. La modulation du microbiote et l'administration de probiotiques suscite l'espoir de nouvelles thérapies pour la prévention et le traitement de la dénutrition (2).

Le régime alimentaire et les probiotiques jouent un rôle dans la réduction des taux de cholestérol (14, 90).

Des chercheurs français s'intéressent actuellement à la prévention du diabète de type 1 par des probiotiques par le biais de remodelage du microbiote intestinal grâce à des peptides antimicrobiens. Ces peptides produits par des probiotiques, compenseraient le défaut d'expression d'une protéine normalement présente dans l'intestin (le CRAMP), rétabliraient l'homéostasie intestinale et diminueraient l'inflammation.

L'intestin des souris prédiabétiques n'exprime pas la CRAMP, et leur intestin est incapable de produire ce peptide. L'hypothèse de travail est d'introduire des probiotiques capables de produire la CRAMP chez les souris mères. Ces probiotiques seront transmis aux souris nouveau-nées lors de la délivrance et pourraient corriger leur microbiote précocement (91).

- **Pour soutenir le système immunitaire**

Quelques probiotiques et certains prébiotiques (oligofructose) sont capables de stimuler l'activité immunitaire. Cet effet est prometteur pour prévenir certaines maladies infectieuses aiguës (diarrhée nosocomiale chez l'enfant, épisodes de grippe en hiver) (34, 92).

- **Dans le domaine pédiatrique**

Chez les enfants, plusieurs études démontrent l'effet des probiotiques dans la prévention de la dermatite atopique, la diminution des pathogènes oraux et des caries dentaires, ainsi que la réduction de l'incidence et de la durée des infections des voies respiratoires supérieures courantes (34, 93, 94, 95, 96).

Des études indiquent une efficacité de *L. reuteri* DSM 17938 dans la prévention des coliques du nourrisson, mais elles nécessitent confirmation (97). Dans le cadre du traitement des coliques, les données sont contradictoires. Cependant, les conclusions d'une méta-analyse indiquent que l'administration de *L. reuteri* DSM 17938 réduit le temps de pleurs quotidiens surtout chez les nourrissons allaités (34, 98).

Il n'y a aucune preuve d'efficacité concernant d'autres souches de probiotiques. D'autres sociétés savantes d'Amérique Latine (99) et d'Asie Pacifique (100) recommandent *L. reuteri* DSM 17938 pour la prévention et le traitement des coliques du nourrisson.

Chez l'enfant, l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recommande :

- L'utilisation de *Saccharomyces boulardii* (101) en ce qui concerne la prise en charge des diarrhées post-antibiotiques.
- L'association de la réhydratation orale à la prise de *Lactobacillus* GG ou de *Saccaromyces boulardii*, pour réduire la durée et de la sévérité de la diarrhée (102) lors de la prise en charge d'une gastroentérite du nourrisson,
- *Lactobacillus* GG et de *Saccaromyces boulardii* pour prévenir la diarrhée à *Clostridium difficile* post-antibiotique (103). L'administration orale de probiotiques réduit la durée de la maladie diarrhéique aiguë chez l'enfant d'environ un jour.

Les *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus* ont montré leur efficacité en cas d'intolérance au lactose en améliorant la digestion de ce dernier.

Chez les prématurés, une supplémentation en probiotiques pourrait réduire le nombre de décès en lien avec une entérocolite nécrosante (34).

Chez les prématurés de faible poids à la naissance, des preuves claires existent sur l'utilité des probiotiques pour prévenir l'entérocolite nécrosante (104).

- **Dans d'autres domaines**

Certaines études mettent en évidence l'aspect favorable des probiotiques

- Dans la diminution de la pression artérielle (105, 106, 107, 108).

- Dans la diminution des effets secondaires du traitement du VIH. Les probiotiques semblent une piste dans le ralentissement du développement de la maladie (90, 109, 110).
- Dans la diminution de l'incidence et de la gravité des maladies infectieuses virales y compris l'infection par SRAS-CoV-2 (16).
- Dans le cas de pathologies articulaires inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. Différentes hypothèses existent sur le lien entre les agents infectieux et le déclenchement de ces maladies. La prise de probiotiques chez les patients atteints de pathologie articulaires inflammatoires pourrait donc être prometteuse. Une supplémentation en probiotiques de la souche *L.casei* a montré une diminution des marqueurs inflammatoires chez ces patients (195).

- **Dans le domaine psychiatrique et neurologique**

Le terme de « psychobiotique » a été employé en 2013 par des chercheurs pour désigner une nouvelle classe de probiotiques qui pourraient être appliqués dans le traitement des maladies psychiatriques et neurologiques (111).

En effet, le dérèglement du microbiote pourrait impacter les communications de l'axe intestin-cerveau se traduisant par des troubles gastrointestinaux fonctionnels et des troubles du système nerveux central (112).

Les recherches sur ces produits sont souvent réalisées dans le cadre d'études sur l'animal. Elles consistent généralement à induire un stress puis à traduire les comportements des rongeurs par le biais de tests dédiés pour apprécier le degré de motivation, d'anxiété et de dépression (113).

Le rôle des psychobiotiques serait important dans le contrôle de l'équilibre neuro excitateur-inhibiteur, de l'humeur, des fonctions cognitives, de l'apprentissage et des processus de mémoire (114).

Plusieurs sécrétions chimiques telles que les neurotransmetteurs, l'acide gamma-aminobutyrique, la sérotonine, le glutamate et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau peuvent être régulées par ces psychobiotiques. Davantage de compréhension de ces probiotiques est nécessaire pour élucider leur potentiel surtout dans les troubles psychiatriques.

Plusieurs études montrent l'implication éventuelle du microbiote intestinal dans les diverses fonctions du système nerveux entérique ainsi qu'une corrélation entre dysbiose et différentes maladies de ce système (113).

Une corrélation positive a été établie entre microbiome et santé mentale (en particulier la dépression) et qualité de vie des patients (115).

Chez les patients ayant des troubles dépressifs majeurs, un nombre moindre de *Bifidobacterium* et/ou de *Lactobacillus* a été constaté (116).

Le même constat est observé entre maladie d'Alzheimer et nombre de *Bifidobacterium* (117). De plus la numération des bactéries *Blautia*, *Roseburia* et *Coprococcus* est moins nombreuse dans les selles de patients ayant la maladie de Parkinson (118).

Le microbiote des enfants atteints de troubles du spectre autistique est moins diversifié (119).

Le dérèglement du microbiote accroîtrait le risque d'avoir un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (120).

1.3.9. Les recommandations officielles

Pour pouvoir recommander l'utilisation des probiotiques, une relation entre les souches spécifiques et les effets bénéfiques doit être rapportée avec des études cliniques sur l'humain (34).

Or les recommandations concernant les probiotiques ne sont pas claires et parfois contradictoires.

Par exemple, chez le patient hospitalisé et non immunodéprimé, Butler et al. (121) encouragent leur administration alors que le Norwegian Scientific Committee for Food Safety n'est pas du même avis (122).

Autre exemple, dans le cas du syndrome de l'intestin irritable, l'American College of Gastroenterology (ACG) déconseille l'utilisation des probiotiques tandis que le Collège d'Hépatogastro-entérologie français les considère comme une option thérapeutique (123).

Des travaux de qualité, de longue durée et à grande échelle demeurent donc nécessaires (41).

a. En France

Alors que la gamme des probiotiques ne cesse de s'agrandir, aucune recommandation officielle en France n'a encore été établie quant à leurs places dans la prise en charge des patients.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) concernant les probiotiques.

En 2006, la commission de la transparence considérait que le service médical rendu par les probiotiques étudiés était insuffisant (124, 125). Les probiotiques ne sont plus remboursés à partir de cette date (126).

L'ANSM n'est pas en faveur des prescriptions de probiotiques (20).

b. À l'international

En 2018, l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie, associée à des groupes d'experts, a mis au point un guide d'aide à la prescription basé sur les études existantes et spécifiant le degré de fiabilité de celles-ci. Ce tableau comporte un résumé des souches recommandées dans différents types d'affections (ex : diarrhée aiguë, la DAA, le SII chez l'adulte, etc.). Pour chaque indication, les auteurs précisent les souches ayant le niveau de preuve le plus élevé (cf. Annexe 3) (34, 101, 127).

L'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) en 2014 émet des recommandations pour l'utilisation des probiotiques dans le traitement des gastroentérites aiguës chez l'enfant (102).

En 2016, l'ESPGHAN fourni également des recommandations pour l'utilisation des probiotiques en prévention de la diarrhée de l'enfant associée aux antibiotiques (128).

Cependant, les recommandations internationales sur les probiotiques concernent essentiellement des monosouches et ne sont pas applicables pour la plupart des produits disponibles en France qui sont souvent multisouches. La multitude de produits disponibles et des recommandations de durées et posologies pour une même souche pouvant différer selon les pays rend complexe toute intention de prescription adaptée (18).

c. Un guide méthodologique disponible

Afin de garantir la sécurité sanitaire et l'innocuité des probiotiques à visée alimentaire, l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'OMS ont élaboré une méthodologie à respecter pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des probiotiques. Cette méthodologie comporte onze recommandations (36) :

- 1- Les souches de probiotiques doivent être identifiées par des méthodes internationalement acceptées et nommées selon la nomenclature mondiale. Les souches doivent, de préférence, être déposées dans des banques de cultures reconnues et réputées internationalement.
2. Pour être qualifié de probiotique, le micro-organisme probiotique doit être capable de fournir à l'hôte des avantages définis pour la santé.
3. Il est nécessaire d'affiner les tests in vitro et in vivo pour mieux prédire la capacité des micro-organismes probiotiques à fonctionner chez l'homme.
4. Il est nécessaire de disposer de données d'efficacité plus significatives sur le plan statistique chez l'humain
5. De bonnes pratiques de fabrication doivent être appliquées avec une assurance qualité, des conditions de durée de conservation établies et un étiquetage clair pour inclure le dosage minimum et des allégations de santé vérifiables.
6. Le statut réglementaire des probiotiques en tant que composants des aliments doit être établi au niveau international.
7. La Consultation recommande qu'un cadre réglementaire soit établi pour mieux traiter les problèmes liés aux probiotiques, y compris l'efficacité, la sécurité, l'étiquetage, fraudes et réclamations.
8. Les produits probiotiques dont il a été démontré qu'ils confèrent des avantages définis pour la santé de l'hôte doivent décrire ces avantages spécifiques pour la santé.

9. Les systèmes de surveillance, y compris la traçabilité et la surveillance post-commercialisation doivent être mis en place pour enregistrer et analyser tout événement indésirable associé aux probiotiques dans les aliments. De tels systèmes pourraient également être utilisés pour surveiller le long terme les avantages pour la santé des souches probiotiques.
10. Des efforts doivent être faits pour rendre les produits probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour le travail de secours et les populations à haut risque de morbidité et de mortalité.
11. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour définir les critères et la méthodologie applicables aux probiotiques (36).

Malgré les quelques recommandations existantes à l'international, les médecins sont en difficulté pour prescrire des probiotiques adaptés à chaque situation du fait d'études très nombreuses mais peu comparables entre elles et aux résultats discordants, d'un marché peu régulé et d'une sollicitation croissante des patients (18). L'élaboration de recommandations claires s'appuyant sur des études solides est indispensable (60).

1.3.10. Effets secondaires et contre-indications

L'EFSA (European Food Safety Authority ou l'autorité européenne de sécurité des aliments) considère toutes les espèces de probiotiques comme sûrs pour la population générale (ne souffrant pas d'affection). L'innocuité de ces produits est soutenue par les données des essais in vitro cliniques et précliniques. Leur statut est qualifié par la Food and Drug Administration de « statut GRAS » c'est à dire « Generally Regarded As Safe » (59).

Cependant, la plupart de ces produits sont destinés à une population généralement saine (34).

Or leur utilisation n'est pas sans risque et plusieurs cas d'infections systémiques ont été décrits (19). Il est important de noter que les effets indésirables sont souvent observés chez des sujets à risque présentant des conditions prédisposantes et un terrain pathologique. L'utilisation des probiotiques appelle à la prudence chez les populations suivantes :

- Les sujets immunodéprimés
- Les patients ayant une maladie cardiaque : anomalie valvulaire, ATCD d'endocardite
- Les personnes porteuses d'un cathéter veineux
- Les nourrissons ayant moins de 6 mois ainsi que les prématurés
- Les patients présentant une fièvre ou symptômes digestifs dont les causes sont inconnues
- les patients gravement malades et les patients postopératoires et hospitalisés (35, 59, 129).

Chez ces patients, des effets indésirables se sont produits et la balance bénéfico-risque doit être étudiée avant de les prescrire. Ces risques sont rapportés par l'OMS en 2002 puis par l'Agence pour la Recherche et la Qualité des Soins de Santé en 2011 (130, 131, 132).

a. Les risques identifiés

• Les infections systémiques

Dans la littérature on retrouve des cas de :

- Fongémie associée à des *Saccharomyces cerevisiae* ou *boulardii*. Dans la plupart des cas, la contamination se fait chez des personnes porteuses de cathéter central lors de l'ouverture des sachets dans leur environnement (131, 133, 134).
- Septicémie et d'endocardite causées par *Lactobacillus* et *Streptococcus*, avec mention d'abcès deux fois en lien avec *Lactobacillus rhamnosus* par translocation digestive. Autrement dit, le micro-organisme vivant passe à travers la muqueuse intestinale dans le sang vers les autres organes (131, 134, 135).

Ces affections restent rares. Elles sont survenues en totalité chez des patients présentant un déficit immunitaire sous-jacent, une maladie chronique ou chez des sujets fragiles et on ne recense aucun cas de septicémie liée à l'utilisation des probiotiques chez des personnes en bonne santé (136, 137).

D'autres études réalisées en Finlande et en Suède, à la suite de cas de bactériémie associés à la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG, montrent l'innocuité de cette souche (131, 134).

• Les activités métaboliques délétères

- Une étude en double aveugle en 2004 (138) publiée sur la prophylaxie probiotique chez les patients atteints de pancréatite aiguë sévère prédite, a conclu que les sujets sous probiotiques ont présenté une mortalité supérieure au groupe placebo. Les auteurs attribuent la mortalité à la translocation bactérienne et aux dommages aux entérocytes dans les défaillances d'organes. Or cette étude a été réévaluée douze ans plus tard pour conclure que les probiotiques ne sont plus contre-indiqués en cas de pancréatite (139). Les résultats initiaux étant liés à une acidose lactique inattendue due à la fermentation des glucides. Suite à cette réévaluation, il est recommandé d'utiliser les probiotiques dès le diagnostic, d'augmenter massivement la dose de probiotiques et de limiter les glucides fermentescibles.
- Les probiotiques seraient responsable de production de D-lactate causant une nébulosité cérébrale. Lors de l'utilisation des probiotiques, le niveau d'acide D-lactique est élevé dans l'intestin. Cela est expliqué par la stimulation de la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle (140).

• La stimulation immunitaire excessive chez les individus sensibles

Le risque théorique de sur-stimulation, par l'utilisation des probiotiques, pourrait être responsable de maladies auto-immunes mais aucun cas n'a été rapporté et ces hypothèses restent théoriques (141). La seule piste étant que la consommation excessive de yaourt contenant des probiotiques pourrait aggraver une hépatite auto-immune mais aucune enquête n'a approfondi ces recherches (142).

- **Le transfert de gènes**

Les bactéries lactiques possèdent des plasmides contenant des gènes de résistance à certains antibiotiques. La transmission de ces gènes aux autres organismes vivants du corps est un risque possible. Même si ce risque n'a pas été prouvé pour l'instant et reste théorique, cette possibilité demeure préoccupante et appelle à la vigilance (143).

- **Les troubles gastro-intestinaux mineurs**

Tels que les ballonnements, la constipation, les nausées, les flatulences, les troubles du goût et des selles molles sont rapportés.

Ces effets sont souvent observés chez des personnes immunodéprimées, porteuses de cathéter central ou ayant une barrière intestinale fragile ou des personnes souffrant de valvulopathie. Chez ces populations, l'utilisation des probiotiques est déconseillée ou doit se faire avec extrême prudence (131).

- **Autres contre-indications dans le domaine gynécologique**

Deux produits contenant des probiotiques à usage gynécologique et considérés comme des médicaments sont Florgynal® et Trophigil®. Ils contiennent la souche *L. casei rhamnosus Doderleini*, de l'estriol et de la progestérone (144, 145).

Il existe des contre-indications à ces deux médicaments au vu de leurs composants hormonaux : « antécédent ou suspicion de cancer du sein ou de tumeurs hormono-dépendantes, antécédent d'accidents thrombo-emboliques, affection hépatique, antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (156,157). Les effets indésirables qui peuvent apparaître sont des irritations vulvaires, des démangeaisons ou des pertes vaginales anormales, des douleurs aux seins, une augmentation du risque de cancer du sein et des ovaires, accidents thrombo-emboliques, AVC. Tout comme les dispositifs médicaux, les probiotiques vaginaux, Florgynal® et Trophigil® sont susceptibles d'inactiver une contraception locale spermicide (156,157). Ces médicaments ne conviennent pas aux femmes enceintes ou allaitantes ; si une grossesse est découverte au cours du traitement, il faut immédiatement arrêter le traitement. Malgré cela aucune étude à ce jour n'a montré de risque tératogène ou foetotoxique » (144, 145).

b. Manque de référentiel et méconnaissance des contre-indications par les praticiens

En 2019, dans une étude en Gironde portant sur la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes, 68% des médecins n'avaient pas connaissance des contre-indications. Elles semblent mal connues des praticiens (18).

Par exemple, seulement 18% des médecins, ont cité l'immunodépression comme contre-indication à l'ULTRA-LEVURE®. Pourtant en 2018 l'ANSM a diffusé une lettre d'information, aux professionnels de santé pour leur notifier du rajout de cette contre-indication (146).

L'ULTRALEVURE® (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et d'immunodéficience ou de présence d'une voie veineuse centrale (VVC), dû au risque de fongémie.

En ce qui concerne les autres probiotiques, ces données sont peu ou pas disponibles. Ces produits sont souvent commercialisés en tant que compléments alimentaires et non comme médicaments, et donc non soumis à la même législation (72, 147). Or, la littérature cite des cas de bactériémies et de fongémies associées à différentes souches de probiotiques et favorisées par un terrain fragilisé comme la prématurité, l'immunodépression, le post-opératoire et les patients en soins intensifs et en réanimation (148). Les prescripteurs devraient connaître ces contre-indications. En revanche, dans la même étude, 18% des prescripteurs déclaraient prescrire des probiotiques pour stimuler la réponse immunitaire.

Dans une étude récente, les médecins citent certaines contre-indications sans que ces éléments soient notés dans la littérature les justifiant (grossesse, maladie inflammatoire ou infectieuse digestive, interactions médicamenteuses, valve cardiaque, intolérance au lactose ou âge). L'auteur de cette étude attribue cela à une carence de formation ou d'information sur les probiotiques parmi ces professionnels (18).

En 2017 une enquête sur l'utilisation des probiotiques en lien avec les troubles fonctionnels intestinaux et les conseils en officine montre que, bien que les pharmaciens connaissent généralement les contre-indications, plus de 35% ignoraient que les probiotiques sont contre-indiqués pour les patients immunodéprimés et aux porteurs de cathéter central. Près de 60% n'avaient pas connaissance que les probiotiques sont contre-indiqués pour les patients atteints de valvulopathie. 19,2% pensaient que les probiotiques sont contre-indiqués pour les femmes enceintes. Selon l'auteur ; cette méconnaissance s'expliquerait par l'idée que les probiotiques sont des produits naturels et donc sans danger, ce qui est inexact (129).

1.4. Les médicaments microbiotiques

Des traitements novateurs en cours de développement sont étudiés contre les bactéries multi résistantes. Ce sont des médicaments microbiotiques appelés Microbiotic Medicinal Products (MMP).

Ils se distinguent selon leur composition et se répartissent en trois catégories représentées dans la figure ci-dessous (45) :

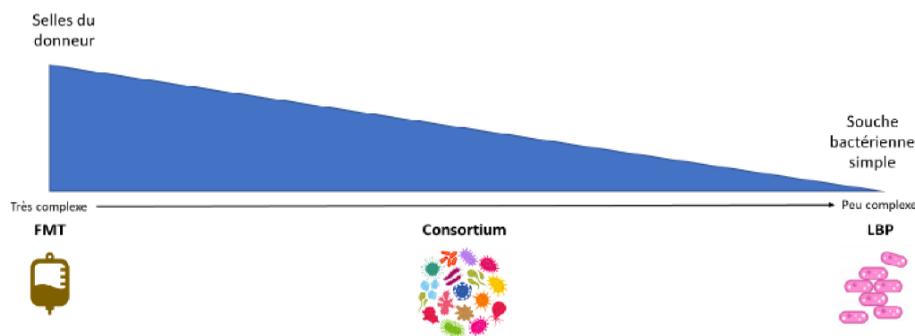


Figure 1. Complexité des médicaments microbiotiques en fonction de la composition

Ces traitements pourraient un jour contrer la résistance aux antibiotiques observée depuis quelques années et qui ne cesse d'inquiéter les autorités sanitaires. Ce problème est le résultat d'une consommation non contrôlée depuis leur découverte en 1928.

En 2016, il a été affirmé dans une revue de littérature sur la résistance aux antibiotiques (149) qu'une politique doit être mise en place pour faire face à ce phénomène inquiétant car le nombre de décès dans le monde lié à cette antibiorésistance ne cesse d'augmenter. Ce nombre est estimé à 10 millions de morts par an en cas d'absence de politique contrant ce fléau. Ce problème cause aux États-Unis un surcoût de 20 milliards de dollars par an en coûts directs de santé et environ 35 milliards de dollars de perte de productivité (150).

1.4.1. La transplantation de microbiote fécal

ou FMT (Faecal Microbiota Transferts)

Utilisant comme base les selles d'un donneur sain, le but est de restaurer l'homéostasie du microbiote intestinal. Cela est une option thérapeutique efficace contre les infections au *Clostridium difficile* récidivantes (151). Cette infection cause 30.000 décès par an aux États-Unis (152).

Dans une méta-analyse récente, ce traitement a prouvé son efficacité pour traiter l'infection à *C. difficile* récidivante. Le taux de réussite y dépassait 90 % contre 30 % pour le traitement standard par vancomycine (153).

Depuis 2016, l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament) reconnaît la FMT comme médicament et son administration comme telle est réglementée dans plusieurs pays (l'Allemagne, le Canada, la France, les États-Unis et la Suisse).

Il existe aussi la (VMT), transferts du microbiote vaginal ou « vaginal microbiota transplantation », de la mère au nourrisson. Une naissance par césarienne pouvant impliquer un microbiote moins varié et potentiellement un risque plus élevé de maladie métabolique ou immunologique (154), le transfert consiste à prélever, juste après l'accouchement, sur un coton-tige un peu de flore vaginale de la mère que l'on insère dans la bouche du nourrisson et sur sa peau pour que les bactéries de la mère se développent chez l'enfant. Il s'agirait cependant d'une méthode moins efficace que la modification de la flore de l'enfant par l'ensemencement avec du microbiote fécale de la mère (155).

Ces méthodes de transfert ne sont cependant pas sans risque et interrogent sur le risque de transmettre des maladies infectieuses. Les données sur cette question ne sont pas claires et varient entre l'absence de problème lié à ces techniques (156) et un risque fatal chez les patients immunodéprimés par infection sévère lié à des bactéries multi résistantes (157). L'étude indiquant ces risques a été menée aux États-Unis et il est à noter qu'aux États-Unis, le transfert fécal est très fréquent et peu réglementée.

L'utilisation est peu suivie par la Food and Drug Administration (FDA) exceptée celle réalisée dans les études cliniques (158). En effet, ces méthodes pourraient présenter un véritable risque pour le patient devant le manque de recul et de données sur les conséquences à long terme. Ces méthodes nécessitent beaucoup de tests au préalable avant leur application pour limiter les maladies transmises. La vigilance s'accroît autour de ces thérapies puisque la FDA en durcit la réglementation. Ce durcissement des règles et cet accroissement de la vigilance autour du FMT mènera probablement à une hausse des cas répertoriés d'effets indésirables ou maladies transmissibles induites par les FMT (45).

1.4.2. Consortium ou consortia

Soit un groupe de différentes bactéries.

Les souches bactériennes de ce groupe sont isolées à partir d'échantillons biologiques, tels que la salive et les selles. Afin d'éviter la dépendance aux donneurs, ces souches souvent anaérobiques, une fois isolées, peuvent être conservées dans des banques de cellules clonales. La sélection des souches peut être faite selon la base d'une fonction biologique souhaitée, l'induction d'une réponse immunitaire souhaitée et / ou la capacité d'éliminer certaines bactéries pathogènes (159).

1.4.3. Les produits biothérapeutiques vivants

Ou « Live Biotherapeutic Products » (LBP) à base d'une ou deux souches.

Ce sont des produits à base de micro-organismes vivants dérivés du microbiome. Ils sont souvent anaérobiques et nécessitent des conditions de production adaptées. Ils sont de potentielles sources de nouvelles thérapies ou de prévention.

Cela concerne les troubles gastro-intestinaux, l'inflammation intestinale, les maladies inflammatoires de l'intestin, les cancers, l'axe intestin-cerveau et la restauration de l'équilibre d'origine de l'écosystème.

Quelques LBP existent en association avec des anticancéreux pour des patients résistants aux traitements ; par exemple, MRx0518 associé avec le Keytruda® (pembrolizumab) dans le traitement des tumeurs solides avec une résistance acquise aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Les données actuelles indiquent que MRx0518 peut réactiver la réponse de points de contrôle immunitaires chez les patients avec une résistance acquise (160).

1.5. Les prébiotiques

Ils sont définis comme « des ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (34).

Ce sont des supports de probiotiques constitués de fibres alimentaires solubles non digestibles par les enzymes de l'intestin humain. Leur utilisation favorise la croissance des bactéries intestinales ce qui maintient l'équilibre de l'écosystème intestinal et prévient les troubles intestinaux (62).

Le terme prébiotique est plus récent que celui de probiotique. Il est abordé pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid (161).

Les prébiotiques les plus communs sont l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, la lactulose et les oligosaccharides du lait maternel.

Quelques exemples de prébiotiques (34)

- 1- La lactulose est utilisée comme médicament dans le traitement de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique.
- 2- Plusieurs effets bénéfiques résultent de la fermentation de l'oligofructose dans le colon.

Ces effets physiologiques incluent :

- « Une augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon. Cette augmentation est bénéfique pour la santé via la production de composés qui inhibent des agents pathogènes potentiels en diminuant la teneur du sang en ammoniac et en produisant des vitamines et des enzymes digestifs,
- Un accroissement de l'absorption de calcium,
- Une augmentation du poids des selles,
- Un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal,
- Éventuellement, une diminution du taux des lipides sanguins. »

L'oligofructose peut être isolé à partir de la racine de la chicorée ou être synthétisé par des enzymes à partir du sucrose. Le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux en contiennent naturellement.

1.6. Les symbiotiques

Les symbiotiques sont des produits qui contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques. L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie considère que les produits symbiotiques ont un effet bénéfique sur la santé (34).

1.7. Contexte législatif des probiotiques

1.7.1. Médicaments, Dispositifs médicaux (DM) et Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Les médicaments sont définis par le code de la Santé publique (article L.5111-1) comme : « 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. » (162).

Le dispositif médical est également défini par le Code de la Santé Publique (article L.5211-1) comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue *n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme*, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs » (163).

Pour pouvoir commercialiser un médicament, une autorisation de mise sur le marché (AMM) est demandée par les entreprises au niveau national ou à l'agence européenne des médicaments (EMA) puis à la Commission Européenne qui délivre ou non l'AMM. Pour les dispositifs médicaux, jusque récemment, une documentation prouvant la qualité et la sécurité du produit puis un simple marquage CE apposé par le fabricant suffisait pour la commercialisation (35). Depuis le 26 mai 2021, le nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, renforce les règles avant commercialisation et exige davantage de transparence des données (164).

1.7.2. Règlementation des compléments alimentaires (CA)

La définition des compléments alimentaires et leur réglementation résultent de la Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002. Ils sont définis dans cette directive comme : « 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 » (165).

Dans le droit français, cette directive est transposée par un décret (n°2006-352 du 20 mars 2006), stipulant qu'il est obligatoire de déclarer les produits auprès de la direction générale de

la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) avant de les mettre sur le marché des compléments alimentaires (166). La DGCCRF juge de la recevabilité de la demande en vérifiant les règles d'étiquetage des produits et le respect des normes générales alimentaires internationales d'étiquetage des produits préemballés CXS1-1985 (167, 168).

Pour être commercialisés, les compléments alimentaires ne nécessitent pas d'AMM fondée sur des évaluations préalables. La conformité des compléments alimentaires mis sur le marché, les dispositions réglementaires de sécurité et d'information du consommateur en vigueur relèvent de la responsabilité du laboratoire (45).

a. Les règles d'étiquetage des compléments alimentaires en France (dont certains produits probiotiques)

L'étiquetage des produits probiotiques doit comprendre les éléments suivants :

- Le genre, l'espèce et la souche doivent être désignés selon une nomenclature commune.
- La quantité du ou des micro-organisme(s), le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique, les conditions de conservation et de stockage ainsi que la date de péremption et de fabrication du produit
- Le contenu net et le poids égoutté en volume pour les liquides et en poids pour les solides.
- Le pays d'origine, l'usine de production et le lot.
- Des avertissements comme : « ne se substitue pas à un régime alimentaire varié », « tenir hors de portée des enfants ».
- Une dénomination de vente : la nature du produit doit être indiquée sans induire le consommateur en erreur. Le produit doit être étiqueté : « complément alimentaire à base de souches probiotiques/contenant des probiotiques ».
- Un mode d'emploi pour garantir une bonne utilisation du produit.
- La Liste des ingrédients doit comprendre tous les ingrédients classés selon leur poids initial au moment de la fabrication. Les additifs figurent à côté du nom spécifique et les allergènes doivent être signalés en gras.
- La dose journalière recommandée et la durée de la cure.
- Les noms et adresses du fabricant, emballer, distributeur, importateur, exportateur ou vendeur pour une surveillance post-commercialisation (34, 35).

b. Statut flou des probiotiques

- **Les probiotiques se retrouvent dans plusieurs types de produits aux statuts différents**

Pour rappel, depuis 2001, les probiotiques sont définis par l'OMS comme « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage sanitaire à l'hôte » (66).

En pratique, les souches probiotiques peuvent être présents dans beaucoup de produits : dans les aliments, dans les compléments alimentaires, dans les médicaments ou dans les dispositifs

médicaux (35). Selon leur appartenance à l'une ou l'autre de ces catégories, les exigences en matière d'efficacité, de sécurité et de qualité changent (59).

Deux cadres réglementaires sont possibles quand on veut développer un produit contenant des souches probiotiques. Soit celui du complément alimentaire soit celui du médicament (45).

Cependant, le grand public associe souvent le terme probiotique à un aliment ou à un complément alimentaire et beaucoup moins souvent à un médicament (45).

Le tableau ci-dessous illustre les différentes gammes de produits contenant des probiotiques, les populations qu'ils ciblent et leurs objectifs affirmés.

Tableau 2. Gamme de produits contenant des probiotiques. Source : Organisation Mondiale de Gastroentérologie, 2017 (34)

Type de produit	Aliment	Remplacement de repas	Supplément diététique *	Produit dit « de santé »	Médicament disponible sans ordonnance	Médicament disponible sous ordonnance
Population ciblée	Généralement saine	Personnes aux besoins nutritionnels spécifiques	Population générale	Généralement saine ou avec des maladies peu sévères	Utilisation pour la prévention ou le traitement d'une maladie	Utilisation pour la prévention ou le traitement d'une maladie
Type d'affirmation	Améliorer ou préserver la santé	Alimentation saine pour l'utilisateur cible	Améliorer ou préserver la santé	Améliorer ou préserver la santé ou soigner les maladies légères	Soigner les maladies légères	Traiter ou prévenir la maladie

* Typically tablets, capsules, and sachets containing the bacteria in freeze-dried form.

- **Les probiotiques ont un statut flou et non harmonisé au niveau européen**

La définition des médicaments et de dispositifs médicaux est commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne alors que le statut des probiotiques est différent d'un pays à l'autre au sein de l'Union Européenne. Ce flou réglementaire et le statut non harmonisé pour les probiotiques rend leur dossier très complexe (35, 45).

La sécurité sanitaire autour de ces produits est donc menacée du fait de cette faille réglementaire (168).

Depuis 2012 le terme « probiotique » est protégé et ne peut plus être utilisé auprès du grand public puisque leur définition comprend un effet bénéfique sur la santé (169).

Le terme « probiotique » comportant une allégation de santé, il implique la nécessaire autorisation de la Commission Européenne après avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) pour qu'un fabricant puisse le faire figurer sur ses emballages. Sans cela, ce sont de simples compléments alimentaires et seul figure le nom des souches de probiotiques incorporés dans le produit.

Cette dénomination de souches est complexe et pourrait nuire à l'information du consommateur (170).

En France, si une allégation de santé n'est pas mentionnée sur l'emballage, le probiotique est classé dans la catégorie des compléments alimentaires (45). Or, les approches sont différentes entre les différents membres de l'Union européenne. L'Italie, l'Espagne, la Bulgarie et la Pologne autorisent ou tolèrent l'utilisation du terme « probiotiques ». Les Pays-Bas vont plus loin et rendent cette mention obligatoire estimant qu'il s'agit du nom d'une catégorie d'ingrédients (170).

Le marché français est particulièrement en retard comparé à d'autres pays européens du fait d'un manque d'harmonisation de la réglementation à l'échelle européenne (170).

Les quelques probiotiques ayant le statut de médicaments en France

En France, les produits probiotiques ont souvent un statut de compléments alimentaires sauf quelques spécialités (59). En 2018, on compte seulement quelques médicaments à base de probiotiques qui possèdent une AMM. Ces médicaments sont :

- À destination digestive en cas de diarrhée en complément d'une réhydratation, chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. L'ULTRALEVURE® (*Saccharomyces boulardii*), le BACILOR® (*Lactobacillus casei rhamnosus 35*), le CARBOLEVURE® (*Saccharomyces cerevisiae*) et le LACTEOL® (*L. fermentum et delbrueckii*).

Il faut savoir que ces médicaments ne sont pas recommandés par le Vidal justifiant cela par une « absence de preuve d'efficacité ». En 2005, l'HAS considère leur service médical rendu comme insuffisant. Ils ne sont plus remboursés depuis 2006.

- À destination gynécologiques en cas de vulvo-vaginite atrophique par carence oestrogénique. Il s'agit du FLORGYNAL® et de TROPHIGIL® (*Lactobacillus casei var rhamnosus döderleini* en association avec de l'estriol et de la progestérone). Ils sont remboursés à 30% par la sécurité sociale (20).

Ces deux médicaments Florgynal® et Trophigil®, contiennent certes des probiotiques mais ils doivent leurs statuts de médicaments aux hormones qu'ils contiennent et qui ont prouvé leur efficacité scientifiquement sur le traitement des vulvovaginites et non pas aux souches de lactobacilles (35).

c. Évolutions récentes et discussions en cours concernant le statut des probiotiques

Le 6 avril 2017, suite à l'avis de ANSM, les dispositifs contenant des probiotiques perdent le statut de « dispositifs médicaux » pour celui de « compléments alimentaires ». Les dispositifs qui contiennent des probiotiques ne pourront plus être certifiés au titre de la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux à compter de la date d'application du règlement (171).

Cette nouvelle réglementation entre en vigueur en mai 2021 et a pour effet de faire cesser la fabrication de dispositif médical à base de micro-organismes vivants avec une action immunologique, métabolique ou pharmacologique (45).

Or, les discussions autour du statut des dispositifs médicaux sont toujours en cours au niveau européen. La question serait de modifier le statut des dispositifs médicaux à base de probiotiques en médicament. Les réglementations finales devraient sortir vers mai 2024 (172).

La nouvelle réglementation élèvera t'elle le rang de certains probiotiques notamment au rang de médicaments ?

e. Règlementation des probiotiques dans l'alimentation

Les aliments censés contenir des éléments favorables à la santé, notamment ceux enrichis en probiotiques sont utilisés par certains industriels alimentaires (20). Dans la vie quotidienne également plusieurs aliments riches en probiotiques sont consommés : kéfir, choucroute, kimchi, kombucha, natto, yaourt, kvas, cornichons, miso et tempeh. Ces aliments contiennent des bactéries vivantes considérées comme bénéfiques pour la santé et pourraient être considérés comme des probiotiques (60).

La notion d'allégation de santé

La définition des probiotiques n'exclut pas les aliments composés de micro-organismes vivants dans la mesure où des preuves scientifiques de leur bénéfice pour l'humain existent. En 2010, l'OMS a fait retirer de nombreuses allégations de santé devant le manque de données valables pour soutenir des arguments de santé.

Depuis, avant d'attribuer une allégation, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) demande aux industriels d'étayer leurs arguments par des preuves scientifiques.

Actuellement, aucune allégation de santé concernant les probiotiques déposée par les industriels n'a été reconnue comme valable (173) hormis l'effet bénéfique du yaourt *Lactobacillus delbrueckii* *Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* dans l'intolérance au lactose (174).

Si les médicaments peuvent faire valoir leur efficacité dans le traitement ou l'atténuation des maladies ; les aliments, les additifs alimentaires et les compléments alimentaires ne peuvent faire que des allégations générales relatives à la santé. Les allégations sont définies comme « tout message ou toute représentation quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ». Elles se traduisent par « toutes mentions, images ou symboles valorisant les denrées alimentaires sur le plan nutritionnel ou de la santé » (175).

Elles sont nombreuses mais deux types d'allégations sont importants à différencier : les allégations nutritionnelles et les allégations de santé. Elles sont illustrées dans le tableau suivant (176) :

Tableau 3: Exemples d'allégations nutritionnelles et d'allégations de santé (35)

Allégations nutritionnelles	Allégations de santé
« Riche en vitamine C »	« La vitamine C contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. »
« Sans matières grasses »	« Il a été démontré que le bêta-glucane d'orge réduisait le taux de cholestérol sanguin. Une cholestérolémie élevée constitue un facteur de risque de développement d'une maladie cardiaque coronarienne. »
« Source de fibres »	« Le calcium est nécessaire à une croissance et à un développement osseux normaux des enfants. »
« Sans sucres ajoutés »	« Favorise le transit intestinal »
	« Améliore les capacités d'apprentissage »

Une « allégation nutritionnelle » consiste à dire qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques alors qu'une « allégation de santé » implique la présence d'une relation entre une denrée alimentaire et un bénéfice pour la santé. Les demandes d'autorisation d'allégations de santé doivent être effectuées par les exploitants du secteur alimentaire. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) évaluent ensuite ces demandes selon le règlement CE n°1924/2006 et fournit un avis scientifique à la Commission Européenne qui statue sur l'autorisation de l'allégation de santé (62).

Pour les produits à base de souches probiotiques, ce sont souvent des allégations nutritionnelles et non pas des allégations de santé qui sont accordées.

Afin de contourner le problème et de maintenir une allégation de santé, les industriels additionnent souvent les probiotiques à des vitamines qui, elles, ne sont pas soumises à cette restriction d'allégation de santé. Par exemple : « *Bion 3, activateur de santé enrichi en probiotiques* » (35). Ou encore, elles emploient des expressions marketing telles qu'« *ultrabiotiques* » ou « *microbiotiques* » pour contourner la réglementation portant sur le terme de « probiotique » et vanter les mérites thérapeutiques d'un produit auprès des consommateurs (59).

L'AESA refuse des allégations telle que « *active la santé* » ou « *booste le système immunitaire* » aux produits à base de souches probiotiques prouvés utiles en cas de déficit du microbiote intestinal et vaginal mais ayant une utilité non prouvée en temps normal (173, 177).

La réglementation actuelle des probiotiques devrait être révisée afin d'écarter du marché les produits à base de probiotiques de mauvaise qualité ou non conformes et de légiférer sur une allégation de santé pour les produits ayant prouvé leurs bénéfices quel que soit l'état de santé (35).

f. Une réglementation critiquable

Le mode de réglementation lui-même soulève des critiques. En effet, il varie selon les pays et se base sur la légitimité d'une allégation, plutôt que sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit (72).

De plus, les critères de qualité et de quantité exigés pour qualifier un probiotique sont essentiellement fournis par le laboratoire qui les produit, ce qui induit un biais (60).

Des ajustements législatifs sont nécessaires vu le manque de recul et la complexité de ce marché au niveau réglementaire. Une homogénéisation au niveau international est attendue y compris par les entreprises du secteur (45).

1.8. Enjeux économiques et impact sur le développement des probiotiques

Nous avons vu que la mise en place d'un cadre juridique est urgente afin de permettre aux produits conformes aux critères d'avoir un statut clair et d'écarter du marché les produits de qualité médiocre (59).

Depuis quelques années, l'enjeu économique autour de ces produits est important. Leur marché est en croissance constante et représente des milliers d'emplois en France. Cependant, Le marché français étant particulièrement en retard comparé à d'autres pays européens du fait d'un manque d'harmonisation de la réglementation à l'échelle européenne, les exportations des entreprises françaises en sont affaiblies (170).

1.8.1. Un marché conséquent et en rapide expansion

Depuis leur définition en 2001, selon Dupont (2022), « l'histoire des probiotiques est plus tributaire des circonstances économiques et industrielles (influence de la filière agroalimentaire) que des progrès de la médecine » (33).

Le succès des produits contenant des probiotiques est fulgurant dans de nombreuses régions du monde. Ce succès peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- La prise de conscience par le grand public des bienfaits des bactéries pour soigner certaines pathologies,
- L'accroissement de l'utilisation des médecines douces ou alternatives par les médecins, (phytothérapie, aromathérapie, etc.) (45).
- L'hypothèse, selon certains chercheurs, que l'« occidentalisation » généralisée des modes de vie conduit à la disparition de certaines souches et à l'appauvrissement des microbiotes. Ces chercheurs lancent un projet de banque mondiale pour préserver cette biodiversité en danger pour les générations futures (178).
- Une meilleure compréhension de l'interaction entre les microbiotes et leur hôte grâce aux méthodes et techniques nouvelles d'analyses.
- Le développement de thérapies et de médicaments à base de probiotiques prometteurs (45).

L'intérêt économique grandissant, représentant des dizaines de milliards de dollars chaque année dans le monde. Les ventes de probiotiques sont en hausse (58).

Selon le syndicat national des compléments alimentaires, le marché des probiotiques en France en 2014 représentait un milliard et demi d'euros de chiffre d'affaires, dont 51% en officine (179).

En 2013, le marché global pour les probiotiques est estimé à \$32.06 milliards aux États-Unis (34). Au niveau mondial, il atteindrait 46 milliards d'euros de chiffre d'affaires (180).

En 2017 le classement du marché des probiotiques au niveau mondial indique que les États-Unis occupent la première place et le marché européen lui est très inférieur. La France se situe en 6ème rang mondial. Au sein de l'Union Européenne, les plus gros marchés de

probiotiques sont l'Italie, la France puis la Pologne et l'Allemagne. Cependant, on note que le marché italien est presque cinq fois plus important que le marché français (45).

Tableau 4 : Classement des marchés nationaux des probiotiques en 2017 (d'après les données d'Expansion Consultteam en 2017)

Ranking	Pays	Valeur M\$
1	Etats-Unis	2 200
2	Italie	570
3	Japon	375
4	Russie	178
5	Taiwan	126
6	France	119

1.8.2. Attentes des laboratoires, des industriels et des consommateurs pour une plus grande visibilité du terme « probiotiques »

En 2015, Les fabricants de probiotiques européens créent l'International Probiotics Association (IPA) située à Bruxelles.

Cette association rassemble au niveau européen les producteurs de probiotiques pour l'agroalimentaire et pour les compléments alimentaires. Elle rassemble les laboratoires et les marques BioGaia, Lesaffre, Chr.Hansen, Danone, Probi, DuPont, Yakult, Lallemand et Wellingo. Sa mission est de permettre l'acceptation du terme « probiotique » à travers l'Europe comme une catégorie à part entière et de créer un environnement favorable pour ces micro-organismes (45).

Dans une enquête consommateurs réalisée en 2021 par Harris Interactive, sur 1084 Français de 18 ans et plus concernant leur rapport à l'appellation « probiotique », 75 % des Français souhaiteraient que les compléments alimentaires contenant des probiotiques l'indiquent sur leur emballage. Lorsque seul le nom des souches de probiotiques utilisées apparaît sur l'emballage, 50% des Français ne comprennent pas l'utilité du produit et moins de 30% comprennent que le produit contient des probiotiques (181).

1.9. En résumé : complexité du contexte clinique et réglementaire des probiotiques à laquelle les médecins généralistes sont confrontés

Les découvertes de nouveaux organismes dotés des avantages thérapeutiques potentiels pour l'hôte humain progressent rapidement dans le domaine de la science du microbiome. Leurs effets bénéfiques ont été démontrés dans plusieurs pathologies et de nouvelles interventions microbiennes émergeront de ces découvertes. En effet, le terme « probiotique » est utilisé pour décrire tout microbe ayant une utilité thérapeutique. Or, la qualité des études sur les probiotiques et leur niveau de preuve est souvent modéré voir faible (41). Il est souvent difficile d'être unanime concernant l'efficacité des probiotiques car les résultats des études diffèrent. Chaque étude possède ses propres protocoles cliniques et ses propres modalités d'inclusion des sujets d'études. Les souches probiotiques ainsi que les formes d'administration varient selon les études (35). Les méthodes de recherche ne sont pas homogènes ni standardisées ; les essais cliniques non randomisés et les échantillons pas assez larges (35). Enfin, les conclusions des études sont souvent extrapolées à de larges généralisations à partir d'un ensemble de données limitées (57).

Par ailleurs, la carence en termes de réglementation a conduit à une utilisation libérale et lâche du terme probiotique (57). On leur accorde souvent le statut de complément alimentaires et contrairement aux médicaments, les probiotiques ne possèdent pas de nom générique commun (nomenclature générique) pour leur ingrédient actif et cela complexifie leur prescription, notamment en ce qui concerne les formules multi souches.

Ainsi, le nom commercial est le seul moyen de reconnaître une formulation spécifique (60). Or, ce vide juridique permet au propriétaire d'une marque de commercialiser n'importe quelle nouvelle formulation sous la même marque, même si elle diffère considérablement de l'original.

Les conséquences de telles failles réglementaires peuvent être graves. D'une part pour le patient induit en erreur par l'étiquetage et d'autre part pour les médecins pouvant être accusés de prescrire une formulation dont la sécurité et l'efficacité ne sont pas bien identifiées au préalable (72).

De plus, les propriétés et les caractéristiques d'une souche ne peuvent pas être transposées aux autres souches car chaque souche est spécifique. Or chaque souche peut potentiellement provoquer des effets indésirables différents. Beaucoup de probiotiques sont pris en automédication et la déclaration des effets indésirables auprès de professionnels de santé est rare et difficilement imputable directement aux probiotiques (143).

Peu de probiotiques ont un statut de « médicaments » et les agences gouvernementales (FDA et EMA) ont pour le moment peu de recul sur leur marché. Seul le SER-109 de Seres Therapeutics est actuellement en phase 3, à base de transfert de microbiote contre l'infection récidivante au *Clostridium difficile*. Les résultats sont prometteurs et le laboratoire espère une validation par la FDA en 2023 (182).

Ces éléments ont entraîné la confusion et un certain scepticisme dans la communauté scientifique à l'égard des probiotiques (57).

Pour les médecins généralistes, ce contexte particulièrement complexe rend difficile l'utilisation adaptée des probiotiques dans leur pratique et appellent à être prudent quant à leur prescription.

II. REVUE DE LITTÉRATURE 2ÈME PARTIE

LA PERCEPTION ET L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES PAR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre d'études cliniques portant sur les probiotiques et leur consommation par les patients est en augmentation continue (67). Cependant, la pratique des médecins généralistes dans ce domaine est elle-même peu étudiée (183).

Nous verrons dans un premier temps ce que les quelques études portant sur le sujet ont révélé de la perception et de l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes.

Dans un second temps, nous analyserons les données de la littérature concernant les influences auxquelles les médecins sont soumis les incitant à prescrire des probiotiques ou, à minima, à s'y intéresser. Ces influences proviennent des laboratoires pharmaceutiques, des médias et des patients de plus en plus en demande.

Enfin, nous détaillerons les différents freins à la prescription relevés par la recherche.

2.1. La perception et l'utilisation par les médecins généralistes des probiotiques

Quelques études récentes se sont intéressées à l'accueil réservé par les médecins aux probiotiques dans leur pratique.

Il en ressort que les médecins utilisent les probiotiques couramment et leur portent un intérêt grandissant malgré des connaissances actuelles concernant les probiotiques limitées et influencées par les laboratoires (183).

Selon une étude menée en 2019 en Gironde (18), 57% des médecins généralistes les prescrivent régulièrement, souvent en complément d'un autre traitement.

D'autres données collectées dans les Bouches du Rhône indiquent également que 56% des médecins généralistes sont favorables aux probiotiques et que 82% les considèrent efficaces (73).

Dans le contexte du traitement du syndrome de l'intestin irritable, une étude française montre que la majorité des médecins les utilise en traitement de deuxième intention (51.7%) ou dans le cadre de récurrences fréquentes des symptômes de cette affection avec altération de la qualité de vie (53.5%) (184).

Une autre étude américaine menée auprès d'hépatogastroentérologues et de médecins généralistes révèle que 98% des médecins pensent que « les probiotiques ont un rôle à jouer dans le traitement des maladies digestives et affirment que « 93% de leurs patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable sont sous probiotiques dont 61% suite à leurs recommandations (185).

Pourtant Guillemin (20) décrit la représentation des probiotiques par les médecins généralistes comme « hétérogène, mêlant connaissances, croyances et empirisme ». L'auteur relève que

les habitudes de prescription sont très variables d'un médecin à l'autre. Leurs attentes également sont diverses allant de la recherche d'un effet placebo à celle d'un bénéfice réel.

Les études précédemment citées soulignent en effet les difficultés d'utilisation éclairée des probiotiques par les médecins généralistes. Ce malaise est attribué à différentes causes telles que le manque de référentiel et le manque de formation (20).

2.2. Des médecins sous influence

Didier (41) dans une étude qualitative sur la prescription de probiotiques pour le syndrome de l'intestin irritable trouve que, bien que la proposition thérapeutique du probiotique émane le plus souvent du médecin généraliste lui-même, ces derniers expliquent que leur prescription peut être influencée par trois types d'intervenants : les patients, la couverture médiatique intense (publicités, reportages...) et l'information délivrée par les délégués médicaux.

2.2.1. L'influence des laboratoires

Les communications scientifiques au sujet des probiotiques sont extrêmement nombreuses. Une recherche effectuée par la World Gastroenterology Organization en 2017 comptabilise 1500 travaux sur les probiotiques sur PubMed. Cette forte production scientifique impacte le monde médical (34).

Concernant le choix de la spécialité probiotique prescrite, les études révèlent que les médecins s'appuient peu sur les recommandations et que leurs prescriptions sont avant tout déterminées par le prix des probiotiques (pour favoriser l'observance de leurs patients), leur spécificité indiquée par le laboratoire pour répondre à un trouble précis, le sérieux perçu du laboratoire pharmaceutique et les échantillons disponibles au cabinet médical ou pour tester les produits (20, 41).

Or ce phénomène d'influence est regrettable car une corrélation positive a été établie entre la bonne connaissance des recommandations sur les probiotiques et le fait de se former par le biais de revues médicales. Tandis que cette corrélation est négative entre la connaissance des recommandations par les médecins et l'information obtenue via des laboratoires pharmaceutiques (18).

En quoi l'influence des laboratoires pharmaceutiques pose problème ?

Les méta-analyses publiées ces dernières années concluent à un intérêt à approfondir les recherches concernant les propriétés bénéfiques des probiotiques. Cependant, certaines de ces études sont partiales car elles sont financées par les laboratoires commercialisant les probiotiques comme compléments alimentaires (35, 67).

Grattepanche (35) relève que face à un enjeu financier représentant plusieurs milliards (cf. chapitre I.8), les laboratoires investissent peu dans des études longues et coûteuses ayant un faible intérêt économique pour eux puisque « même en l'absence de preuves scientifiques incontestables, le marché des probiotiques est florissant ». Ainsi les probiotiques sont « victimes de leur succès ». N'étant pas soumis aux mêmes contraintes en termes de preuves d'efficacité que les médicaments, leur statut de complément alimentaire n'incite pas davantage à mener des recherches scientifiques poussées.

2.2.2. Des prescriptions souvent à la demande des patients

Une étude récente (60) révèle que les médecins généralistes sont à l'origine d'un tiers seulement des délivrances de probiotiques et que l'essentiel émane directement des conseils des pharmaciens. Les motifs principaux de prescription par les généralistes sont l'accompagnement des effets indésirables des traitements antibiotiques, le traitement des troubles digestifs fonctionnels et la prévention en général. Concernant ce dernier point, l'étude montre que la prévention occupe une place importante dans les motifs de prescription à la demande du patient.

Plus spécifiquement, dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable, 39.5% des prescriptions des probiotiques sont faites à la demande du patient (184). En effet, Guillemin (20) analyse qu'une majorité de médecins les considèrent d'une « grande innocuité » et les prescrivent « pour faire plaisir ».

La littérature met aussi en évidence une demande importante de la part des parents concernant ces produits pour leurs enfants et leurs fortes attentes vis-à-vis de leur médecin à cet égard (183).

L'automédication ou le non-recours au médecin généraliste

La demande du public est croissante et l'utilisation des probiotiques en automédication est largement répandue (186). Ce taux d'automédication est certainement sous-estimé car un grand nombre de ces produits est en vente libre en dehors des pharmacies notamment sur internet. Le fait qu'ils ne soient pas remboursés renforce probablement ce phénomène de non-recours à un avis médical par les patients qui ont tendance à associer la prescription sur ordonnance au remboursement des médicaments (60).

Afin de profiter au maximum de l'opportunité commerciale que représentent les probiotiques, les laboratoires ont multiplié leurs communications ces vingt dernières années et considérablement développé leur offre de produits (183) Les pharmacies également développent leurs activités de conseil afin de cibler le produit le mieux adapté à la demande du patient (58). De plus, les sites internet de type forum ou conseil prolifèrent. Les patients ont ainsi accès à une multitude d'informations (bien sûr pas toujours étayées scientifiquement et souvent commerciales ou publicitaires), ce qui accroît leur désir de se procurer ces produits y compris directement sur internet (20).

Les consommateurs recherchent par exemple dans les probiotiques des effets préventifs tels que l'amélioration du transit intestinal ou du système immunitaire. La demande semble de plus en plus forte et précise au fil du temps (45).

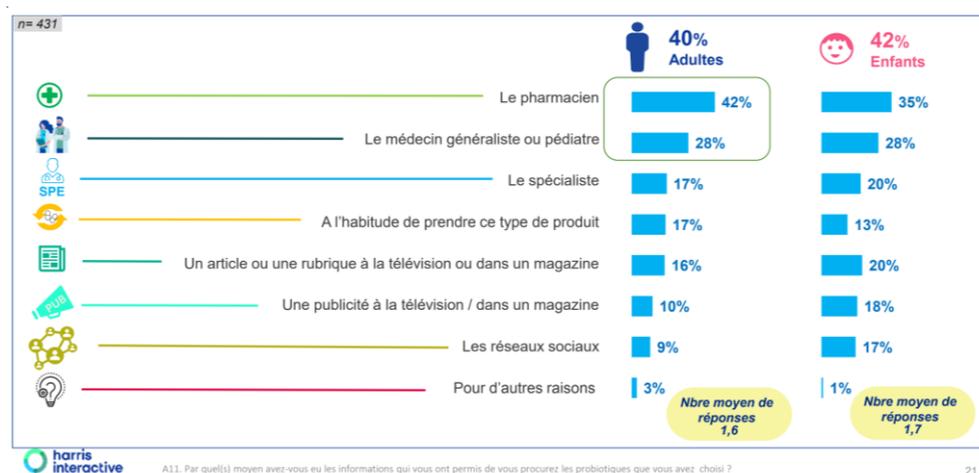
Certains patients « déçus de la médecine conventionnelle », se tournent également vers ces thérapeutiques dites « alternatives » (187).

Une étude portant sur le syndrome de l'intestin irritable montre que le profil des patients consommant des probiotiques en automédication était souvent « une femme, bénéficiant d'une éducation supérieure, insatisfaite avec traitements conventionnels, éprouvant un désir d'une approche plus naturelle, voulant faire un test thérapeutique, ou ayant eu des recommandations par son entourage » (188, 189).

Ainsi, ce contexte a pour principal résultat que beaucoup de patients prennent des probiotiques sans avis médical. Le plus souvent, c'est auprès du pharmacien que les personnes demandent conseil. Idéalement, le pharmacien devrait donc être le professionnel de santé le mieux formé et le mieux informé à leur sujet. Mais les recherches scientifiques et l'arrivée des probiotiques sur le marché étant relativement récentes, leur place est encore très limitée dans les enseignements universitaires. Une enquête a révélé que les connaissances des pharmaciens d'officine provenaient à 66,7% de leurs recherches personnelles et à 61,9% des formations données par les laboratoires (58). Les connaissances des pharmaciens s'appuient donc essentiellement sur les laboratoires ce qui pose question éthiquement et cliniquement.

Une autre étude montre toutefois que les professionnels de santé conservent une forte influence sur la décision d'achat de probiotiques et que la majorité des consommateurs connaîtraient les probiotiques par leur médecin traitant ou leur pharmacien (cf. figure ci-dessous) (179) :

Figure 2: Des informations principalement obtenues via le pharmacien ou le MG/pédiatre (Source Harris Interactive, 2021)



Bey (60) souligne que, bien qu'il n'existe que très peu d'effets indésirables aux probiotiques, l'immuno-dépression représente une contre-indication majeure. L'auteure interroge la pertinence de la délivrance en officine, le pharmacien n'ayant pas une vue d'ensemble du dossier médical du patient. Elle appelle à « re-créditer le médecin généraliste en tant que prescripteur de probiotiques tout en s'appuyant sur les connaissances des pharmaciens ». Ceci paraît d'autant plus indispensable face aux risques présentés par l'automédication des patients ne passant par aucun avis de professionnel de santé, y compris celui du pharmacien.

2.3. Freins à l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes

2.3.1. Un manque de référentiel

La littérature met effectivement en évidence la demande des médecins de directives précises et le besoin de recommandations actualisées par les sociétés savantes françaises (67, 183).

En effet, les recommandations internationales sur les probiotiques concernent essentiellement des monosouches et ne sont pas applicables pour la plupart des produits disponibles en France qui sont multisouches. Les recommandations de durées et posologies pour une même souche selon les pays peuvent être différentes. La multitude de produits disponibles rend complexe une prescription conforme aux recommandations. La mise à disposition d'un guide de bonne pratique par la HAS serait nécessaire pour guider la prescription des praticiens. Un tel guide aurait sans doute également comme effet positif de faire évoluer l'offre des probiotiques disponibles en pharmacie afin de se conformer aux recommandations existantes (18).

Par ailleurs, une étude relève que 53% des médecins considèrent des preuves d'efficacité faible comme limitation à la prescription de probiotiques. Dans cette même recherche, 65% des médecins généralistes citaient le manque de recommandations comme un frein majeur à la prescription. Mais l'auteure relève également que seulement 12% avaient connaissance des recommandations effectivement existantes et que ce faible taux se traduit notamment par des prescriptions souvent non conformes à ces recommandations (18).

Dans deux thèses réalisées à Bordeaux pour analyser les pratiques des médecins généralistes sur la prescription de probiotiques chez l'enfant, il s'avère que les probiotiques sont prescrits par un bon nombre de médecins dans cette population sans qu'ils connaissent bien leurs indications (183). Beaucoup d'entre eux (81%) sont favorable à leur prescription mais aucune précaution d'emploi n'est décrite chez cette population à part chez les prématurés. Peu de ces médecins ont déclaré prescrire les souches recommandées et ils avaient souvent recours à plusieurs probiotiques pour une même indication (18). On constate aussi que les principales sources d'information sont l'information fournie par les laboratoires et l'expérience de terrain (183).

Le manque de connaissance des contre-indications et des recommandations est mis en relation avec un sentiment de manque de formation rapporté par une majorité de médecins généralistes (18).

2.3.2. Un manque de connaissances

Malgré leur intérêt pour l'utilisation des probiotiques auprès de leur patientèle, des travaux récents montrent que 41,6 % des médecins généralistes « ne sont pas à l'aise pour aborder le sujet des probiotiques » (184). Le Thuaut (18) relève que 59% des médecins généralistes sont favorables aux probiotiques et 79% estiment qu'ils sont efficaces mais que 71% verbalisent un manque de formation. De plus, 60 % des médecins affirment ne pas se sentir à l'aise face aux questions des patients sur le microbiote.

Une étude de 2017 relève que la formation dans la majeure partie des facultés de médecine n'inclut pas de cours concernant le microbiote intestinal (67).

En effet, seulement 10.9% ont reçu une formation sur les probiotiques et 12% seulement déclarent avoir connaissance des recommandations existantes (184). Une autre étude évalue ce taux à 28% (73).

Par ailleurs, les études sur le sujet montrent que les médecins, malgré l'intérêt porté aux probiotiques et leurs prescriptions courantes, en ont des connaissances limitées et sont influencés par l'industrie pharmaceutique (183). Certaines données indiquent par exemple que peu de médecins font la distinction de statut des probiotiques les répertoriant soit en médicament soit en complément alimentaire (41). Leurs connaissances émanent principalement de revues médicales et de contacts avec des délégués médicaux (185) or ces canaux fournissent des informations subjectives car motivées par la vente dans le premier cas et des données à la fiabilité variable dans le second car la qualité des études portant sur les probiotiques est elle-même variable (34).

Les échanges interprofessionnels, les impressions quant aux retours des patients sur leur expérience des probiotiques et l'expérimentation personnelle ou professionnelle des produits constituent d'autres voies pour s'informer (41) mais celles-ci sont de fait assez subjectives et non basées sur l'Evidenced Based Medecine.

2.3.3. Un coût élevé

En plus du manque de recommandations claires et du manque de connaissances comme principaux freins à la prescription des probiotiques, 50% des médecins pointent également le coût élevé et le non-remboursement de ces produits comme obstacles à la prescription (184). Pourtant, le coût selon les pharmaciens ne semble pas être un frein à leur achat par les patients (60).

Cependant une majorité de médecins expriment leur souhait de voir des études futures venir confirmer l'efficacité des probiotiques et, à terme, mener au remboursement de ces derniers afin de pouvoir les prescrire davantage (67).

III. RECHERCHE

3.1. MÉTHODOLOGIE

3.1.1. Problématique

La littérature scientifique relate l'effet bénéfique des probiotiques sur la santé et leur rôle dans la prévention et le traitement de plusieurs affections médicales.

Ce sujet étant de plus en plus médiatisé et vulgarisé auprès du grand public, il est régulièrement abordé par les patients en consultation.

Pourtant, une étude a montré que 41,6 % des médecins généralistes « ne sont pas à l'aise pour aborder le sujet des probiotiques » (184). Ce phénomène peut être dû à l'absence de référentiel simplifié, à l'aspect récent de ces découvertes scientifiques et/ou à un manque de formation en la matière.

Il y a peu de recherches sur la connaissance et les pratiques des généralistes concernant les probiotiques. Un état des lieux est nécessaire pour mieux comprendre les obstacles à l'utilisation des probiotiques par les praticiens et identifier des pistes de solutions à ces difficultés.

3.1.2. Intérêt et objectifs de l'étude

Cette étude a vocation à contribuer à une meilleure connaissance de la pratique des médecins généralistes en Limousin quant à leur utilisation des probiotiques, identifier les possibles obstacles et proposer des pistes d'amélioration.

- Objectif principal de l'étude

Faire une enquête de pratique des médecins généralistes en Limousin concernant leur utilisation des probiotiques auprès de leur patientèle.

- Objectifs secondaires

Faire l'état des lieux de :

- Leurs habitudes de prescription des probiotiques
- Leurs connaissances des probiotiques
- Leur demande de formation.

3.1.3. Question de recherche

Quelle est la pratique des médecins généralistes en Limousin concernant l'utilisation des probiotiques ?

Pour répondre à cette question de recherche, nous nous sommes concentrés sur trois aspects :

1. Les habitudes de prescription

Quelle est la fréquence de prescription ? Quels sont les domaines de prescription (affections) ? Quels types de probiotiques ? Quelles sont les éventuels freins à la prescription ?

2. Les connaissances des médecins

Les médecins sont-ils satisfaits de leurs connaissances et maîtrise de l'utilisation des probiotiques ?

3. La formation des médecins

Les médecins ont-ils suivi des formations spécialisées sur les probiotiques ? Dans quels contextes ? Sont-ils en demande de formation complémentaire ?

3.1.4. Hypothèses de travail

Les hypothèses suivantes étaient à confirmer ou infirmer :

- Les médecins généralistes en Limousin prescrivent peu de probiotiques à leurs patients**
- Ils sont régulièrement sollicités par leur patientèle sur ce sujet**
- Les médecins généralistes en Limousin sont insatisfaits de leur niveau de connaissance sur les probiotiques et leur utilisation et sont demandeurs de formation complémentaire**

Nous avons également recherché les éventuelles corrélations pertinentes entre plusieurs variables en effectuant des analyses multivariées :

- La prescription était-elle corrélée au genre, à la classe d'âge, au département d'exercice, à la zone d'exercice ou au fait d'avoir suivi une formation sur les probiotiques ?
- La prescription spontanée était-elle corrélée au genre, à la classe d'âge ou à la zone d'exercice ?
- La fréquence de sollicitation des patients était-elle liée à la zone d'exercice du médecin ?

- Y avait-il une corrélation entre le fait d'avoir suivi une formation sur les probiotiques et le sentiment d'être à l'aise avec leurs indications, posologies, contre-indications et effets secondaires ?
- Y avait-il une corrélation entre le fait de prescrire et chacun des différents freins relevés à la prescription ?

3.1.5. Matériel et Méthodes

3.1.5.1. Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude quantitative menée auprès des médecins généralistes du Limousin.

3.1.5.2. Élaboration du questionnaire

Un questionnaire en ligne, comportant 16 items, a été élaboré sur Google Forms (Annexe 1). Quatre items recueillaient les caractéristiques démographiques des médecins généralistes participants. Neuf items, portant sur les probiotiques en général, évaluaient les habitudes de prescription et les connaissances des probiotiques. Trois items évaluaient la formation et la demande de formation concernant les probiotiques.

Afin de réduire le temps de réponse du questionnaire, les participants pouvaient cocher leur(s) réponse(s) parmi une pré-sélection de sept probiotiques (avec le nom commercial) et/ou remplir un champ libre (intitulé « Autre »). Le choix des probiotiques présélectionnés a été déterminé selon les marques les plus prescrites par les praticiens dans les travaux antérieurs. Le choix des items du questionnaire s'est fait grâce à une revue des questionnaires des travaux précédents avec une sélection des items les plus pertinents pour les objectifs de cette étude (58, 73, 183, 184).

Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé le 1^{er} juillet 2022 par les Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins de Creuse, Corrèze et Haute-Vienne aux médecins généralistes inscrits sur leur mailing liste, via un e-mail (Annexe 3) comportant le lien vers le questionnaire. Une relance a été effectuée le 21 juillet 2022 via le même procédé.

3.2. RÉSULTATS

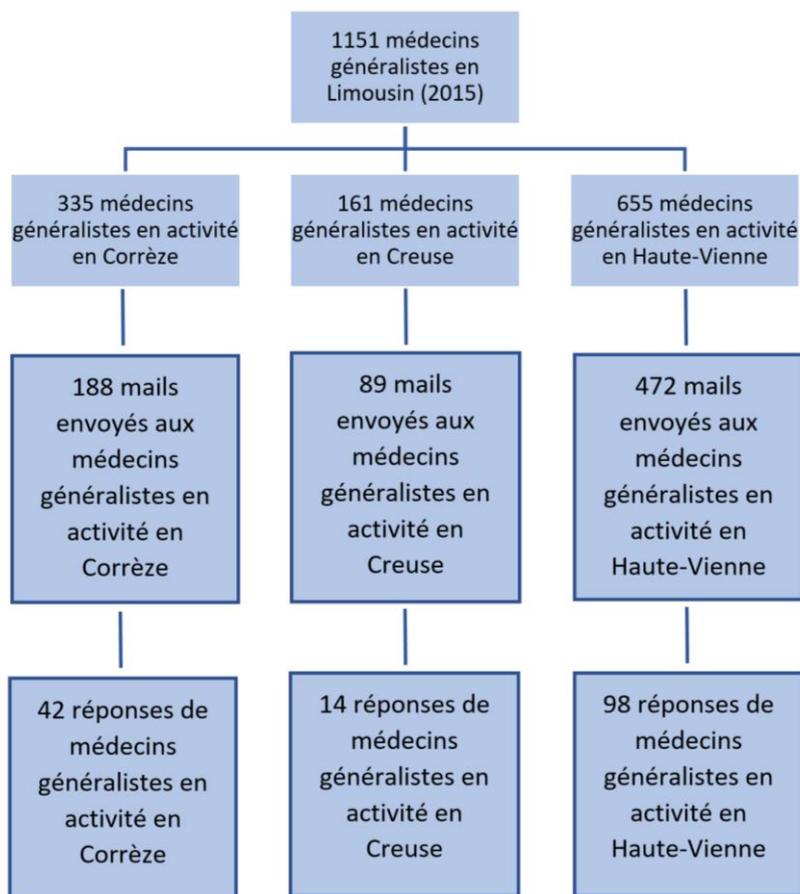
3.2.1. Description de la population

En 2015, la Section Santé Publique et Démographie Médicale a recensé 1151 médecins généralistes en Limousin, avec :

- 335 médecins généralistes en activité en Corrèze (projection à 321 en 2020),
- 161 médecins généralistes en activité en Creuse (projection à 145 en 2020),
- 655 médecins généralistes en activité en Haute-Vienne (projection à 640 en 2020) (190).

En juillet 2022, la base de données du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des départements de Corrèze, Haute-Vienne et Creuse comportait 749 adresses mails de médecins généralistes. Au total, 154 réponses ont été recueillies durant la période du 1^{er} juillet 2022 au 3 août 2022, soit un taux de réponses de 20,5%. Ceci a été permis grâce à un système de réponses obligatoires ou pas à chaque question, aucune réponse n'a été exclue de l'analyse statistique (Figure 3).

Figure 3. Recrutement de l'échantillon par département

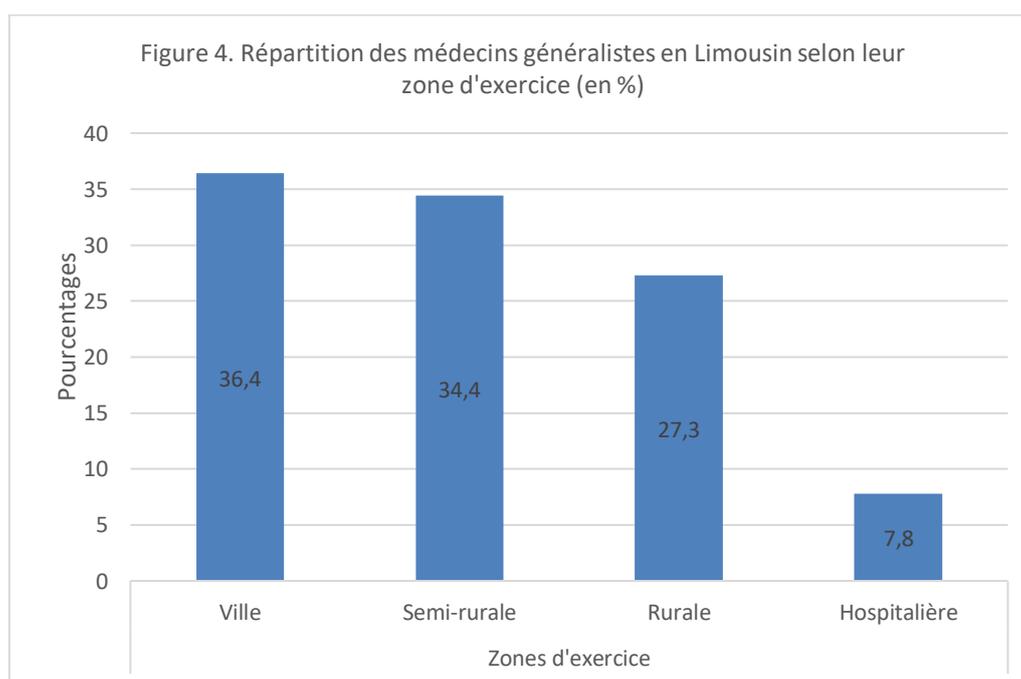


Les caractéristiques des participants sont résumées dans le tableau 5. L'âge moyen des répondants était de 45 ans ($\pm 11,5$ années), l'âge variant de 28 à 73 ans. 64,3% étaient des femmes.

Trois classes d'âge ont été définies : médecins âgés de 45 ans ou moins, médecins âgés de 46 à 60 ans inclus et médecins âgés de 61 ans ou plus. L'échantillon est majoritairement jeune avec 60,4% des médecins âgés de moins de 46 ans.

Tableau 5. Résumé des caractéristiques des participants

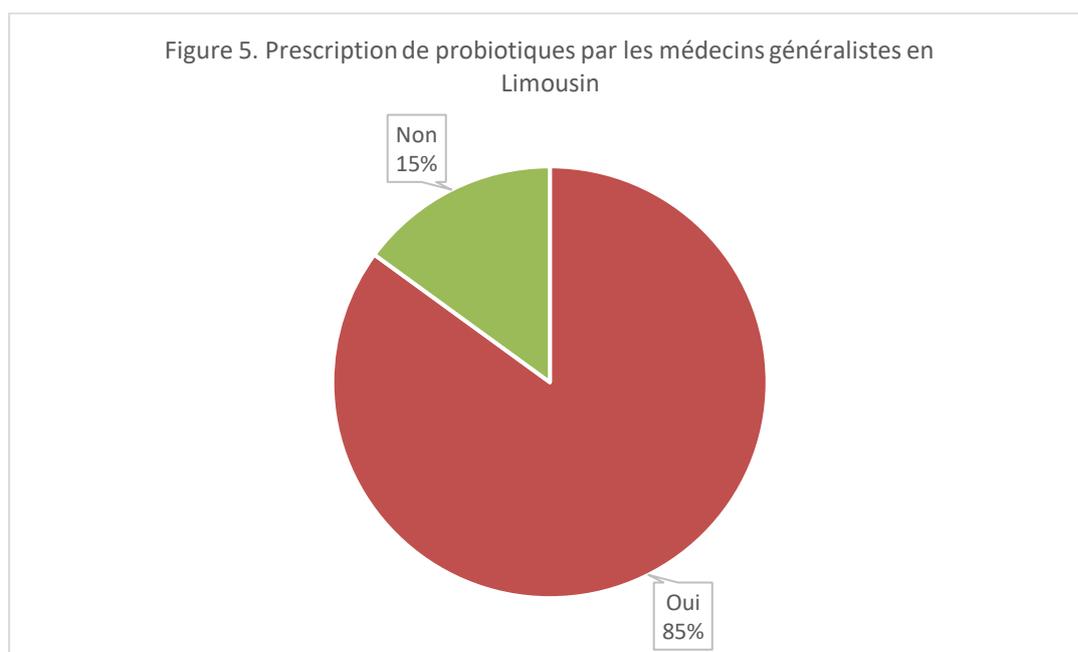
		Effectifs (n=154)	Pourcentage (%)
Genre	Hommes	55	35,7
	Femmes	99	64,3
Âge moyen		45 (+/- 11,5)	
Classes d'âge	28 - 45 ans	93	60,4
	46 - 60 ans	36	23,4
	61 - 73 ans	25	16,2
Département d'exercice	Haute-Vienne	98	63,6
	Corrèze	42	27,3
	Creuse	14	9,1
Zones d'exercice	Ville	56	36,4
	Rurale	42	27,3
	Semi-rurale	53	34,4
	Hospitalière	12	7,8



3.2.2. Habitudes de prescription des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

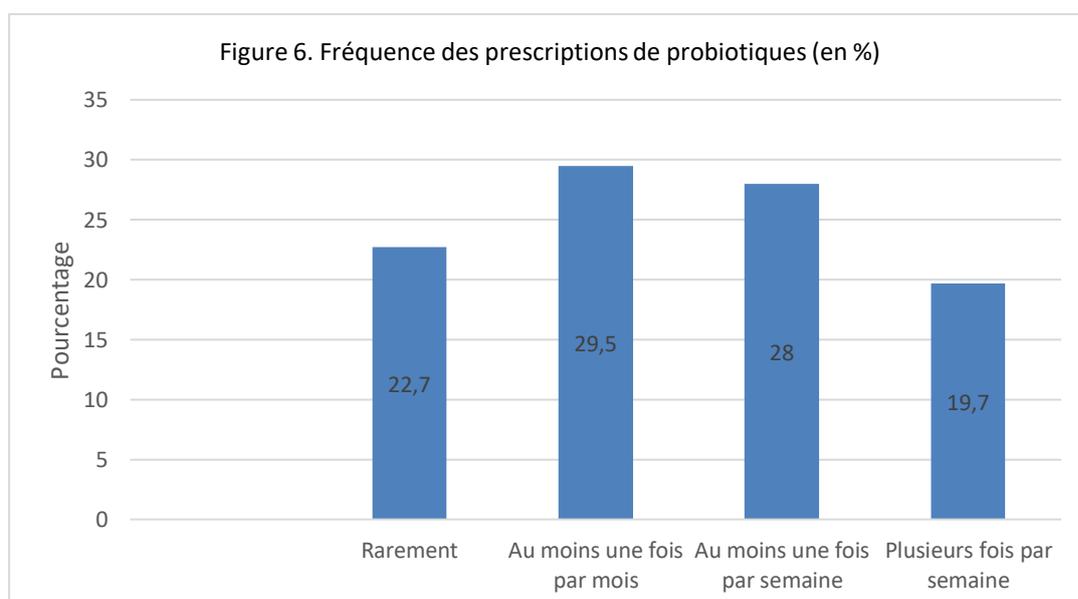
a. Proportion de prescripteurs

Les résultats indiquent que 131 des MG en Limousin sur 154 ayant répondu au questionnaire prescrivent des probiotiques (figure 5).

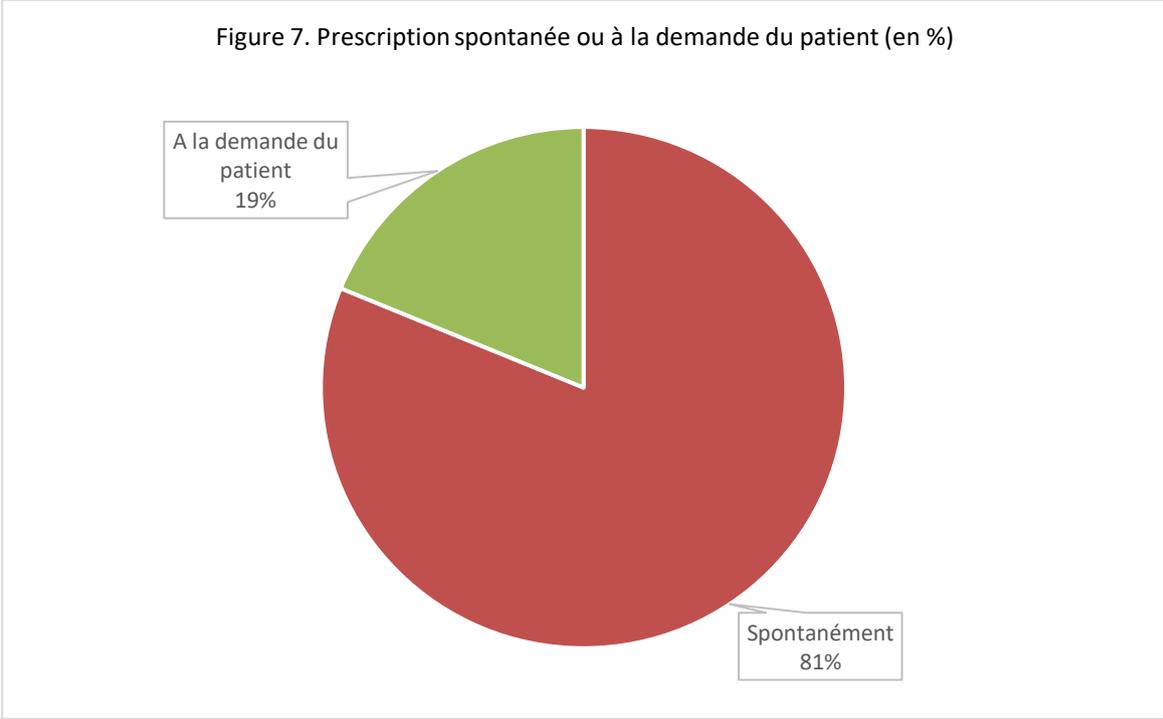


b. Fréquence de prescription et influence de la demande des patients

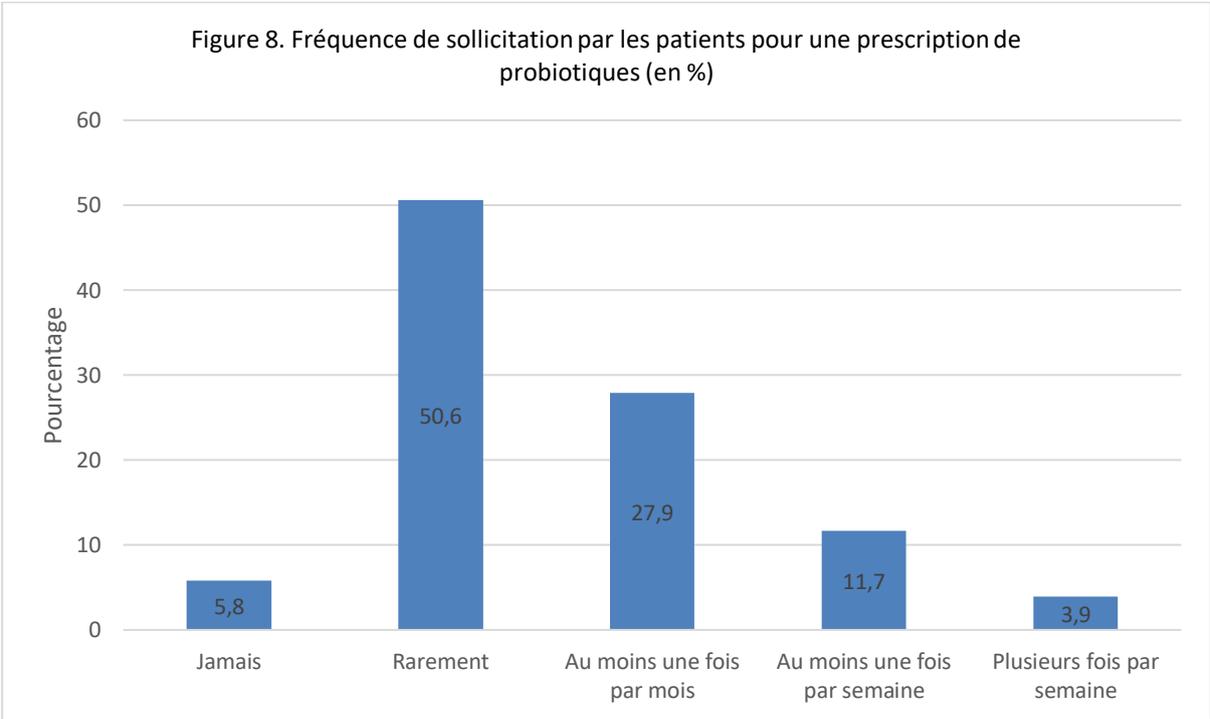
Parmi les prescripteurs de notre échantillon, 47,7% des médecins, soit près de la moitié, prescrivent des probiotiques une à plusieurs fois par semaine (figure 6).



Parmi les médecins prescripteurs, 104 prescrivent spontanément et 24 à la demande de leur patient (Figure 7).

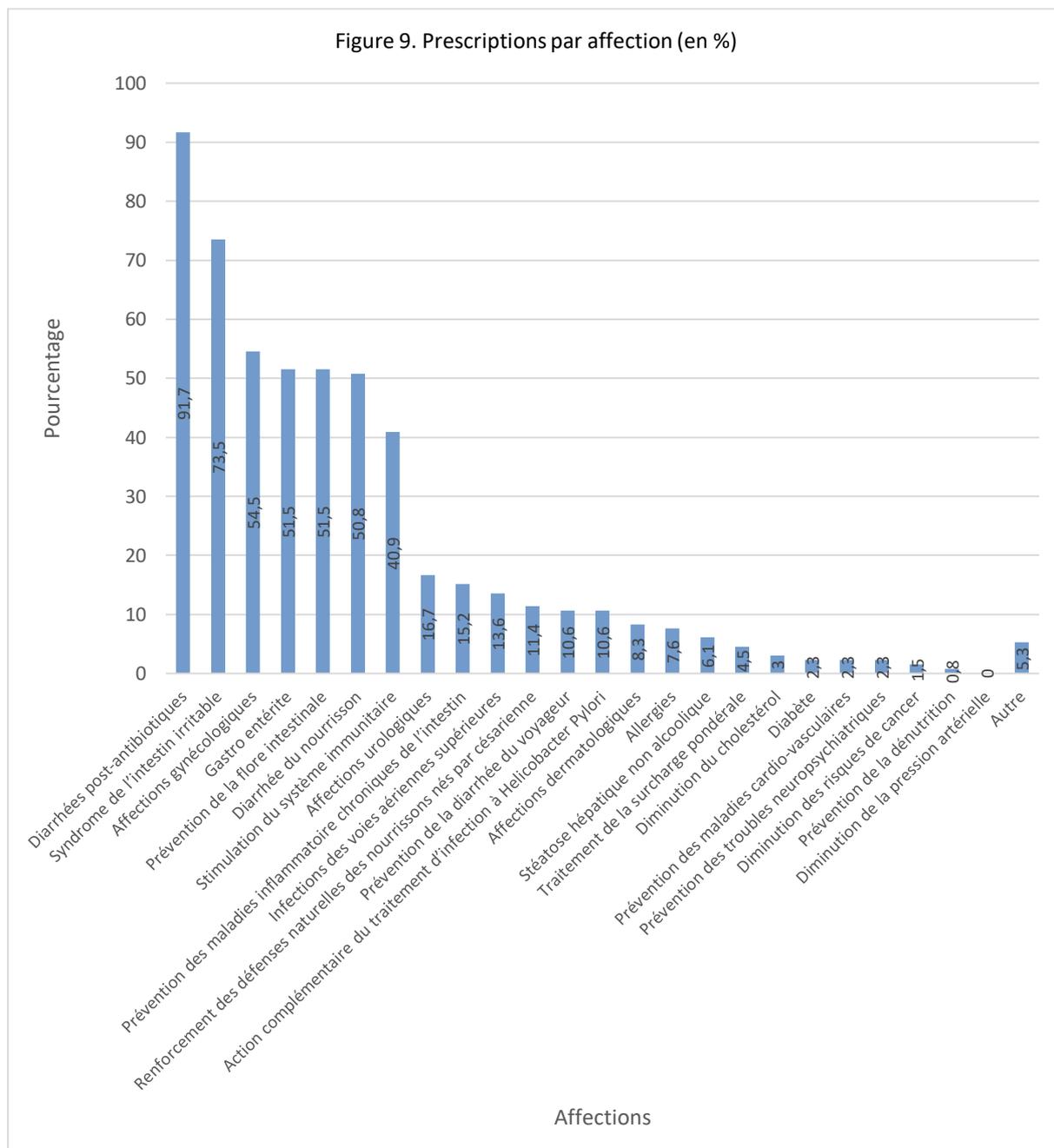


Les résultats montrent que la moitié des médecins est rarement sollicitée par les patients pour une prescription de probiotiques. Seulement 15,6% des médecins sont sollicités une à plusieurs fois par semaine (figure 8).



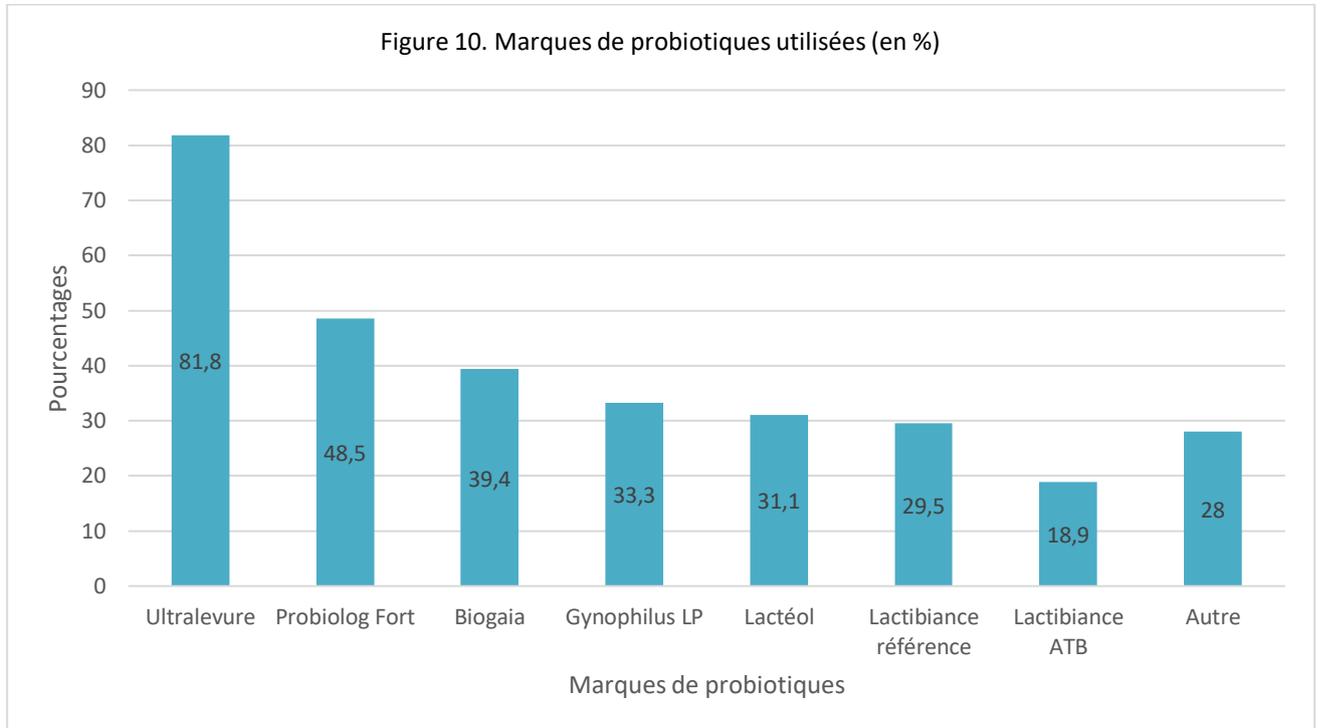
c. Motifs de prescription

Concernant les domaines de prescription, les motifs de prescription les plus fréquents sont les diarrhées post antibiotiques, puis le syndrome de l'intestin irritable, suivi par les affections gynécologiques, les gastroentérites, la prévention de la flore intestinale, les diarrhées du nourrisson et la stimulation du système immunitaire (figure 9).



d. Marques de probiotiques utilisées par les MG en Limousin

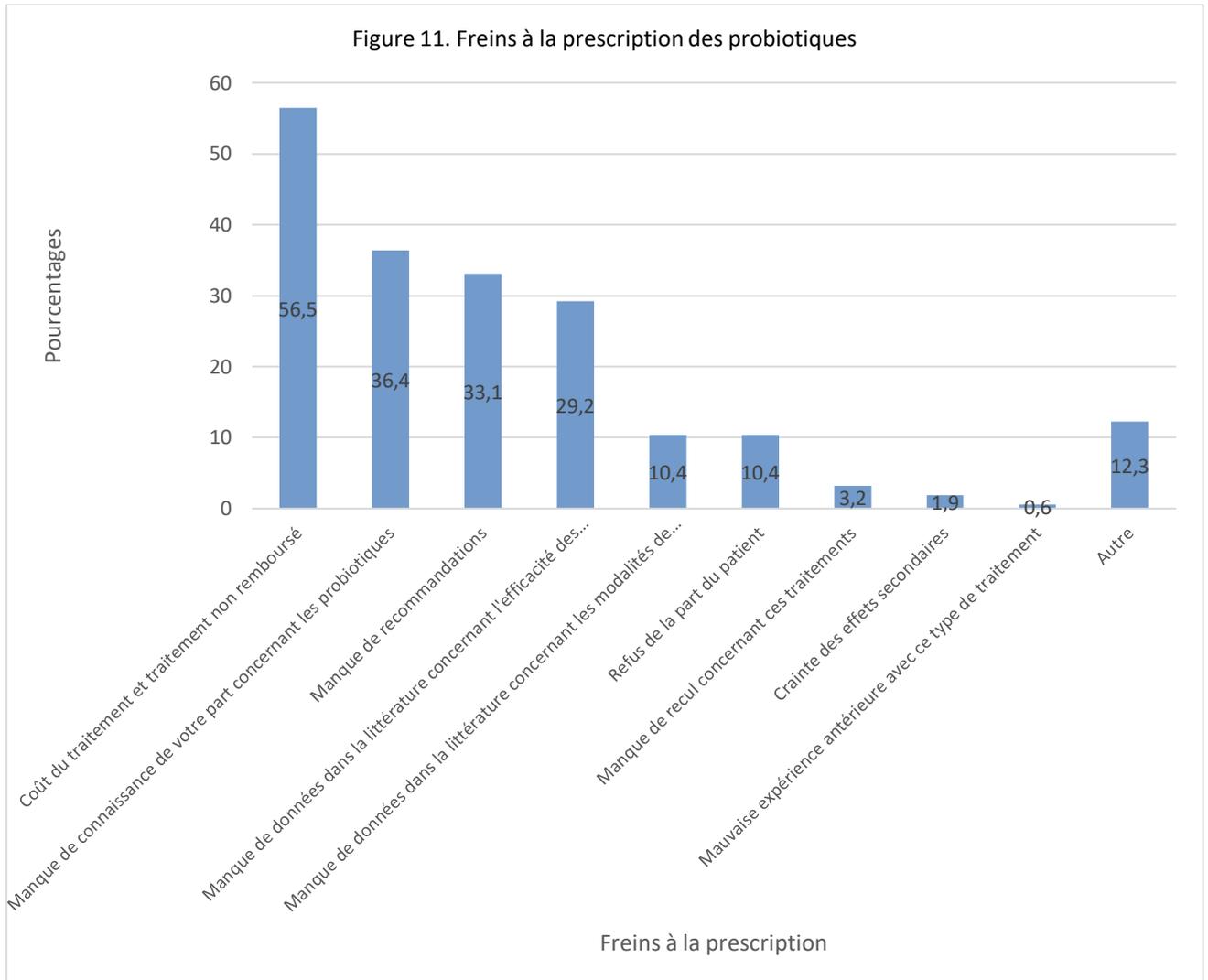
Les trois marques de probiotiques les plus fréquemment prescrites sont l'ultralevure®, le Probiolog Fort® et le Biogaia® (figure 10).



3.2.3. Freins à la prescription des probiotiques

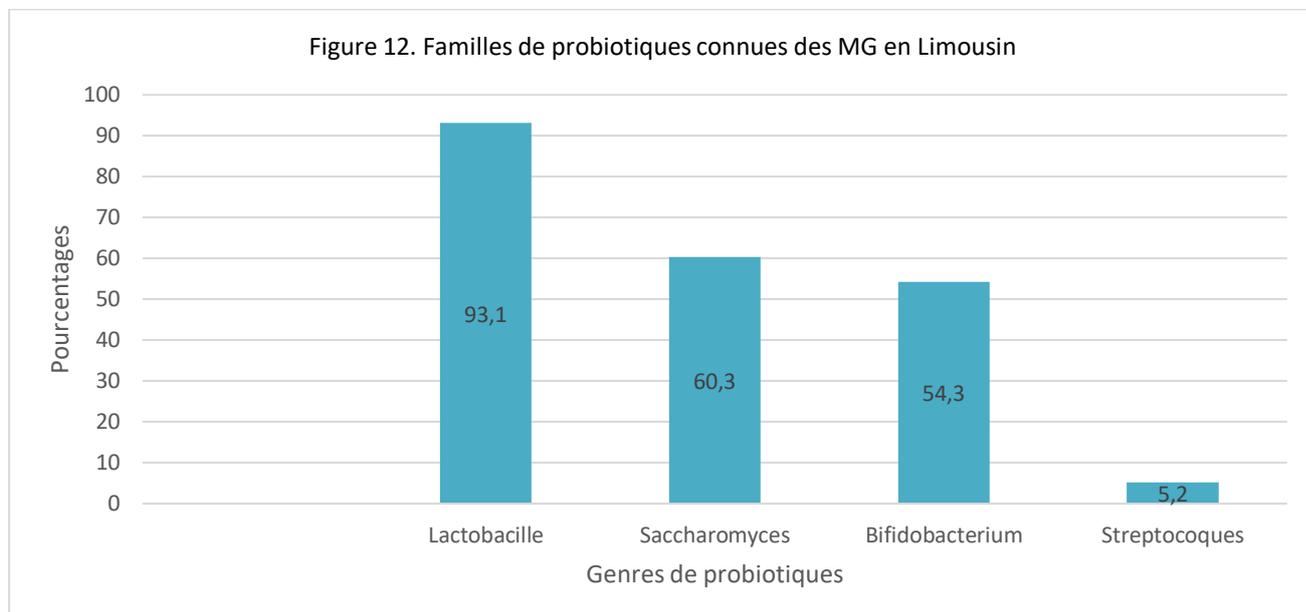
Les principaux freins à la prescription des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin sont le coût du traitement non remboursé puis le manque de connaissance des MG sur les probiotiques, le manque de recommandations et le manque de données dans la littérature concernant leur efficacité (figure 11).

Seulement 3 MG abordent la crainte des effets secondaires des probiotiques comme frein à la prescription et seul un médecin de l'échantillon évoque une mauvaise expérience antérieure (figure 11).

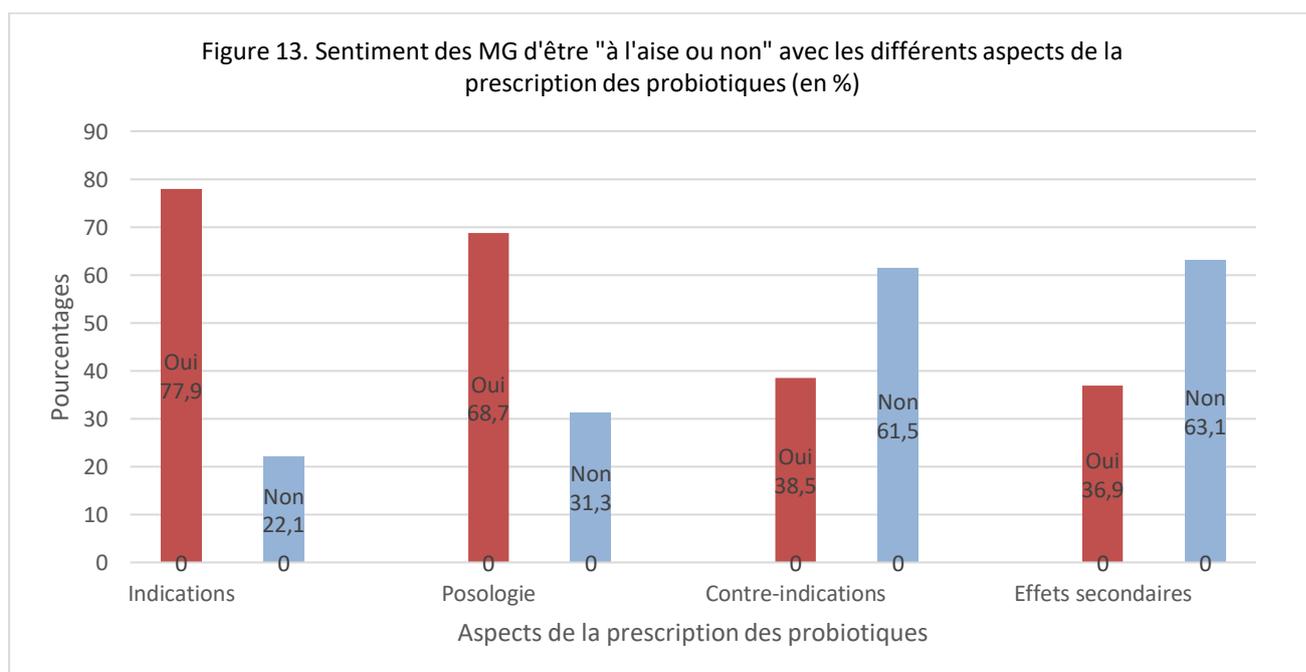


3.2.4. Connaissance des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

Les micro-organismes probiotiques les plus connus des médecins généralistes prescripteurs en Limousin sont les Lactobacillus et les Streptococcus les moins connus (figure 12).

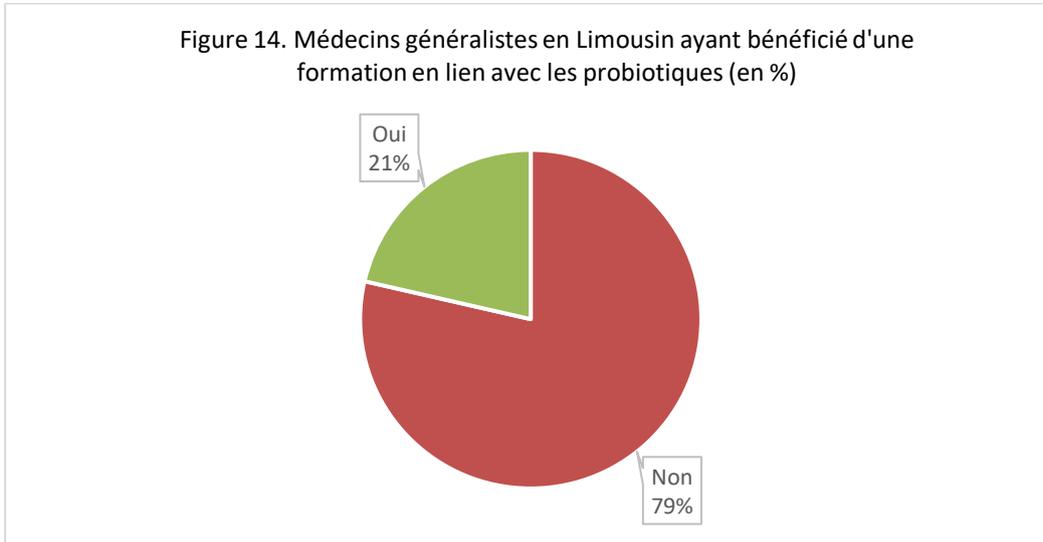


Parmi les médecins prescripteurs, les trois quarts de notre échantillon sont à l'aise avec les indications des probiotiques et avec leur posologie. A l'inverse, les deux tiers ne sont pas à l'aise avec les contre-indications et avec les effets secondaires des probiotiques (figure 13).

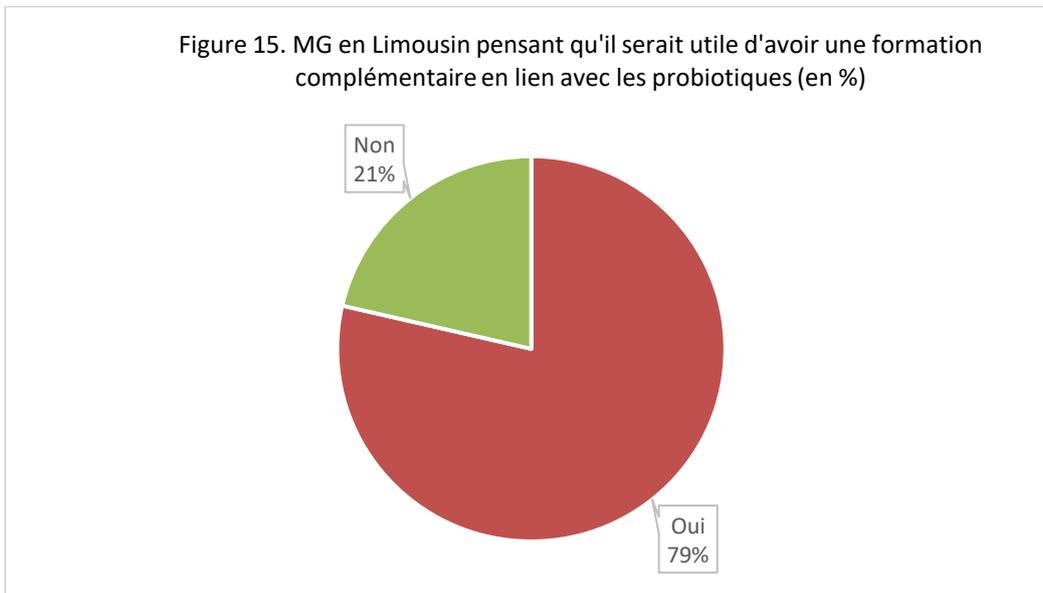


3.2.5. La formation en lien avec les probiotiques

Seuls 33 médecins généralistes sur 154 ont reçu une formation en lien avec les probiotiques (figure 14).

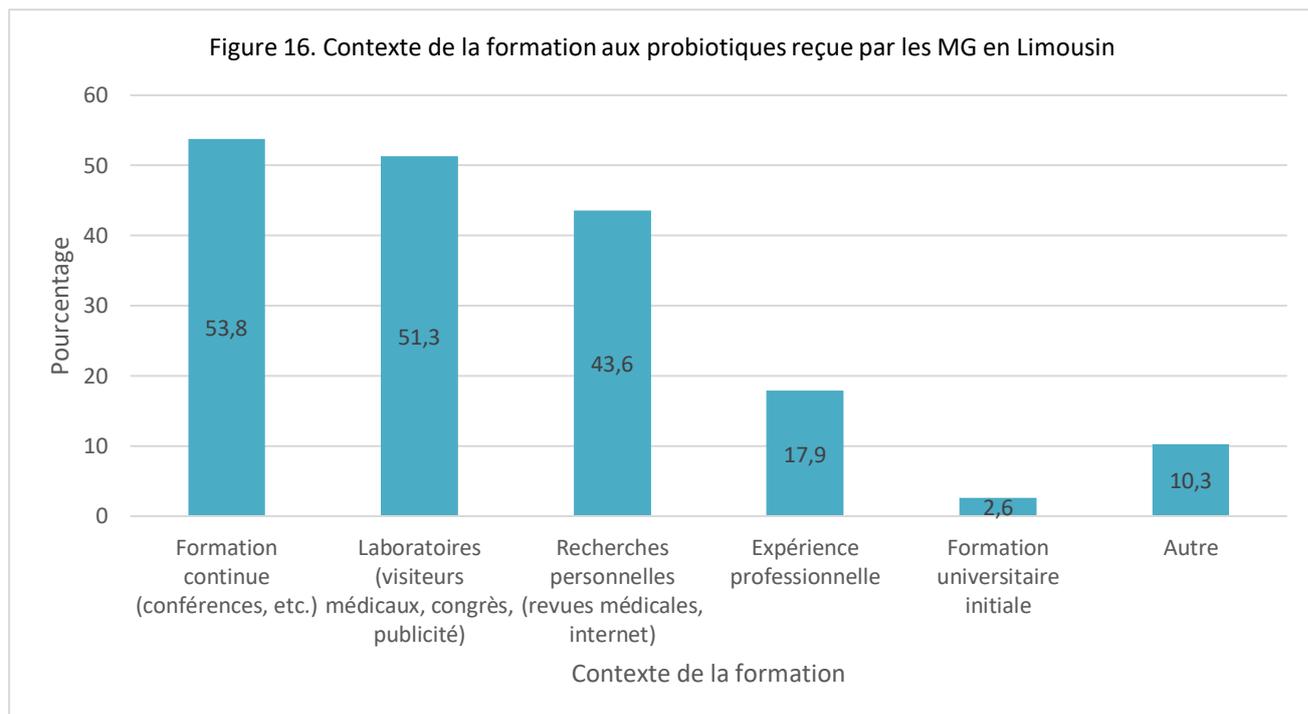


Plus des trois quarts des médecins de notre échantillon affirment qu'il serait utile de bénéficier d'une formation complémentaire dans ce domaine (figure 15).



Parmi les médecins généralistes ayant suivi une formation en lien avec les probiotiques, plus de la moitié s'est formée par le biais de la formation continue ou via les laboratoires (visiteurs médicaux, congrès, publicité). Les recherches personnelles (revues médicales, internet) et l'expérience professionnelle occupent également une place importante (figure 16).

Figure 16. Contexte de la formation aux probiotiques reçue par les MG en Limousin



3.2.6. Données comparatives

Dans le tableau 6 ci-dessous, nous avons recherché les éventuelles corrélations pertinentes entre plusieurs variables en effectuant des analyses multivariées.

Les résultats sont exprimés en valeurs absolues et en pourcentages. Les tests du Chi2 ou de Fisher ont été utilisés pour ces comparaisons entre les groupes avec l'aide du logiciel en ligne BIOSTATGV.

Les $p < 0.05$ étaient considérés comme significatifs et sont signalés en gras.

Au final, les résultats indiquent **cinq corrélations significatives** :

- Le lien entre **genre et prescription**. Les femmes prescrivent significativement plus que les hommes (Tableau 6)
- Les **médecins prescripteurs** sont significativement **plus demandeurs de formation** que les non-prescripteurs (Tableau 6).
- Le fait d'avoir suivi une **formation sur les probiotiques** était significativement corrélé avec le fait **d'être à l'aise avec les effets secondaires des probiotiques** (Tableau 6).
- Le **coût du traitement et son non-remboursement** est un frein significatif à la **prescription pour les médecins prescripteurs** (Tableau 7).
- Le **manque de recul concernant les probiotiques** est un frein significatif pour les **médecins non-prescripteurs** (Tableau 7).

Tableau 6. Données comparatives (1/2)

		N	%	OR	IC 95%	p-value
PRESCRIPTION						
Genre	Hommes	41	74,5	0,29	0.1036 - 0.8012	
	Femmes	90	90,9	3,38	1.2482 - 9.652	0,006
Classes d'âge	28 - 45 ans	82	88			
	46 - 60 ans	29	81			
	61 - 73 ans	20	80			0,329
Département d'exercice	Haute-Vienne	82	85,7			
	Corrèze	36	83,7			
	Creuse	13	92,9			0,829
Zones d'exercice	Ville	41	78,8			
	Rurale	34	87,2			
	Semi-rurale	44	91,7			
	Hospitalière	6	100			0,261
Formation	Oui	29	87,9			
	Non	102	84,3			0,785
DEMANDE DE FORMATION						
Prescription	Oui	110	84	5,626	1,986-16,247	
	Non	11	47,8	0,177	0,061-0,503	0,0003
PRESCRIPTION SPONTANÉE						
Genre	Hommes	28	71,8			
	Femmes	76	85,4			0,069
Classes d'âge	28 - 45 ans	63	79			
	46 - 60 ans	26	93			
	61 - 73 ans	15	75			0,179
Zones d'exercice	Ville	35	85,4			
	Rurale	28	82,4			
	Semi-rurale	34	79,1			
	Hospitalière	3	75			0,779
FRÉQUENCE DE SOLLICITATION DES PATIENTS (entre une fois par mois et plusieurs fois par semaine)						
Zones d'exercice	Ville	24(/52)	46,2			
	Rurale	13(/39)	33,3			
	Semi-rurale	24(/48)	50			
	Hospitalière	2(/6)	33,3			0,401
SENTIMENT D'ÊTRE À L'AISE AVEC L'INDICATION						
Formation	Oui	26	89,7			
	Non	76	74,5			0,083
SENTIMENT D'ÊTRE À L'AISE AVEC LA POSOLOGIE						
Formation	Oui	22	75,9			
	Non	68	66,7			0,346

**SENTIMENT D'ÊTRE À L'AISE
AVEC LES CONTRE-INDICATIONS**

Formation	Oui	15	51,7			
	Non	35	34,7			0,095

**SENTIMENT D'ÊTRE À L'AISE
AVEC LES EFFETS SECONDAIRES**

Formation	Oui	15	53,6	2,39	0.9427 - 6.1803	
	Non	33	32,4	0.4175	0.1618 - 1.0608	0,039

Légende : n = effectif ; IC = Intervalle de Confiance ; OR = Odds Ratio.

Tableau 7. Données comparatives (2/2)

Corrélation entre prescription et freins	n	%	OR	IC 95%	p-value*
PRESCRIPTION					
Coût du traitement et traitement non remboursé	87	56,5	2,828	1.0384-8.2891	0,022
Manque de connaissance de votre part concernant les probiotiques	56	36,4			0,764
Manque de recommandations	51	33,1			0,252
Manque de données dans la littérature concernant l'efficacité des probiotiques	45	29,2			3,971
Manque de données dans la littérature concernant les modalités de prescription	16	10,4			0,263
Refus de la part du patient	16	10,4			0,468
Manque de recul concernant ces traitements	5	3,2	0,038	0,0007-0,409	0,001
Crainte des effets secondaires	3	1,9			0,058
Mauvaise expérience antérieure avec ce type de traitement	1	0,6			1
Autre	19	12,3			1

Légende : n = effectif ; IC = Intervalle de Confiance ; OR = Odds Ratio.

3.3. DISCUSSION

Le microbiote intestinal et les probiotiques sont au cœur d'un intérêt grandissant du monde médical mais également du monde commercial et du public. Malgré cela le nombre d'études basées sur les preuves en France pour étudier la pratique des médecins généralistes dans ce domaine demeure très restreint. Notre objectif était d'enrichir ces connaissances en faisant l'état des lieux de l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin.

3.3.1. Réponses aux hypothèses de l'étude

Notre enquête de pratique auprès des médecins généralistes en Limousin s'est concentrée sur leurs habitudes de prescription des probiotiques, leurs connaissances des probiotiques et leur demande de formation.

Nous avons initialement formulé trois hypothèses auxquels nos données ont apporté une réponse, détaillée ci-dessous :

- Hypothèse n°1 : « *Les médecins généralistes en Limousin prescrivent peu de probiotiques à leurs patients* ».

→ Cette hypothèse est **non confirmée**. En effet, la très grande majorité des MG en Limousin prescrit (85,1%) et ils prescrivent régulièrement (47,7% au moins une fois par semaine).

- Hypothèse n°2 : « *Les médecins généralistes en Limousin sont régulièrement sollicités par leur patientèle pour la prescription de probiotiques* ».

→ Cette hypothèse est également **non confirmée**. La sollicitation des patients est relativement peu fréquente et plus de la moitié des MG se dit rarement sollicités par leurs patients pour une prescription de probiotiques (50,6%). Seule une petite proportion (15,6%) des médecins déclare être sollicité une à plusieurs fois par semaine pour ce type de prescription.

- Hypothèse n°3 : « *Les médecins généralistes en Limousin sont insatisfaits de leur niveau de connaissance sur les probiotiques et leur utilisation et sont demandeurs de formation complémentaire* ».

→ Cette hypothèse est **confirmée**. Moins d'un quart (21.4 %) des MG en Limousin ayant répondu au questionnaire a suivi une formation en lien avec les probiotiques et une importante majorité (78.6%) pense qu'une formation complémentaire dans ce domaine serait utile.

3.3.2. Analyse des résultats

3.3.2.1. Caractéristiques de l'échantillon

Concernant les **départements d'exercice**, les pourcentages de répondants sont répartis de manière cohérente par rapport aux chiffres connus des médecins installés en Limousin. Par exemple, la majorité de l'échantillon exerce en Haute-Vienne avec 63,6% tandis qu'en 2015 le pourcentage de médecins installés en Haute-Vienne était de 57% par rapport à l'ensemble des médecins généralistes exerçants en Limousin.

Notre échantillon comprend **plus de femmes médecins que d'hommes** (64,3%). Ce chiffre est inverse à la moyenne nationale qui recense 43% de femmes pour 57% d'hommes médecins toutes spécialités confondues. On note que la proportion de femmes médecins en Nouvelle-Aquitaine est légèrement supérieure à la moyenne nationale (44,12 %) et que la Haute-Vienne a la proportion la plus haute avec 49,8%.

Pour comprendre la forte part de femmes de notre échantillon, il faut noter qu'au niveau national le métier se féminise. En effet, chez les généralistes comme les spécialistes, les femmes représentent en 2020, 59% des moins de 39 ans (184, 191) or notre échantillon est jeune avec 60,4% des médecins âgés de moins de 46 ans. Ce facteur peut expliquer en partie la surreprésentation des femmes.

La répartition des médecins répondants selon leur type d'environnement d'exercice est d'environ un tiers en ville (36,4%), un tiers en zone rurale (27,3%) et un tiers en zone semi-rurale (34,4%). Ainsi notre échantillon est assez équilibré pour permettre de mesurer d'éventuelles disparités entre ces différents types de zones géographiques.

3.3.2.2. Habitudes de prescription des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

Comme vu précédemment, les MG en Limousin prescrivent beaucoup (85,1%) et souvent (47,7% au moins une fois par semaine) des probiotiques. Ce résultat est cohérent avec les données issues d'autres recherches similaires indiquant que 59 à 88 % (selon les études) des médecins prescrivent des probiotiques régulièrement (au moins une fois par mois) (18, 73, 192). De plus, les médecins généralistes ont majoritairement une opinion favorable des probiotiques (53 à 59%) et les considèrent comme efficaces (59 à 82%) (18, 73, 192). On remarque que la prescription de probiotiques est en hausse dans les études menées au cours de la dernière décennie (18, 73, 192). Cela correspond possiblement à l'impact de ce marché, des médias et de la recherche en forte expansion depuis plus de quinze ans sur les connaissances et pratiques des médecins.

Notre analyse statistique n'a pas révélé de corrélation entre le fait de prescrire et la classe d'âge du médecin, son département d'exercice, sa zone d'exercice ou le fait d'avoir suivi une formation sur les probiotiques.

Par contre, les femmes sont significativement plus prescriptrices que les hommes (OR=3,38 et p=0.006).

Sur ce point, les résultats d'autres études sont variables. Une revue de littérature portant sur la prescription de probiotiques parmi 632 professionnels de santé trouve également que les femmes médecins sont plus fréquemment prescriptrices de probiotiques (OR: 3.9, 95% IC: 1.5-10.1) (193).

Cependant Salguero (184) ne constate pas de différence significative (p -value=0,053) entre les hommes et les femmes concernant la prescription de probiotiques que ce soit en général ou dans le cas du SII (184).

3.3.2.3. Prescription spontanée du MG dans la plupart des cas

Comme détaillé précédemment, notre étude relève une sollicitation des patients pour une prescription de probiotiques peu fréquente quelle que soit la zone d'exercice de leur médecin (ex : urbaine, rurale, etc.).

Les médecins affirment de plus prescrire spontanément dans 81,2% des cas. Cette prescription spontanée n'était pas influencée par le genre, la classe d'âge ou la zone d'exercice des médecins.

Ces résultats sont différents de ceux obtenus dans d'autres études qui montre une sollicitation plus importante des patients pour une prescription de probiotiques. Le Thuaut (18) trouve que la question des probiotiques est plus souvent abordée par les patients que par le praticien en consultation pédiatrique (53% contre 47%). Le fait que le contexte soit pédiatrique peut expliquer cette différence de résultat car la littérature indique de fortes attentes de ce type chez les parents (183).

Dans une recherche sur la prescription de probiotiques dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable, Salguero (2021) (184) relève que 39.5% des prescriptions sont faites à la demande du patient.

Par ailleurs, l'analyse de la proportion entre délivrance avec ou sans prescription en pharmacie est intéressante à rapprocher de nos résultats obtenus auprès des MG. En effet, dans une étude menée en officine, Bey (60) montre que seul un tiers des délivrances de probiotiques se fait sur prescription ou conseil du médecin généraliste (60).

Lorot (58) confirme ces données dans une étude se concentrant également sur la délivrance de probiotiques en pharmacie. Elle relève que près de 60% des probiotiques sont délivrés sans ordonnance à la demande du patient et parmi les 40% se présentant avec une prescription médicale, on peut penser qu'une proportion de ces ordonnances a également été faite à la demande du patient.

Enfin, on peut citer Guillemain (20) qui analyse qu'une majorité de médecins considérant les probiotiques d'une « grande innocuité », les prescrivent « pour faire plaisir » c'est-à-dire plutôt à la demande du patient.

Les différences entre nos résultats sur cette question et les résultats obtenus dans d'autres études sont à relativiser car le type de patientèle est différent. Dans notre étude la population est générale tandis qu'elle est pédiatrique ou concerne des affections spécifiques pour les autres. Le lieu de recherche diffère également (cabinet libéral versus pharmacie).

3.3.2.4. Motifs de prescription

Le premier motif de prescription relaté par les MG de notre échantillon concerne les diarrhées post-antibiotiques (91,7%), suivi par le syndrome de l'intestin irritable (73.5%), les affections gynécologiques (54.5%), les gastroentérites 51.5%, la prévention de la flore intestinale (51.5%), les diarrhées du nourrisson (50.8%) et la stimulation du système immunitaire (40,9%).

D'autres études montrent des résultats similaires avec la prescription de probiotiques pour contrer les diarrhées post-antibiotiques comme premier motif de prescription suivi par les troubles digestifs d'ordre général puis la recolonisation de la flore intestinale (comprenant prévention de la flore intestinale et stimulation du système immunitaire) et enfin le traitement des problématiques génito-urinaires ou pédiatriques (4, 7, 60, 90, 193).

3.3.2.5. Marques prescrites

Nos données indiquent que les marques de probiotiques les plus fréquemment prescrites sont l'Ultralevure® (81.8%), Probilog Fort® (48.5%), Biogaia® (39.4%) suivies par Gynophilus LP® (33,3%), Lactéol® (31,1%) et Lactibiane Référence® (29,5%). Ces marques sont également identifiées comme les plus prescrites dans d'autres recherches (58, 73, 183, 184). Dans ces études, l'Ultralevure®, Probilog Fort® et Biogaia® occupent également les trois premières positions. Concernant ce positionnement de l'Ultralevure®, son remboursement jusqu'en 2006 a sans doute favorisé la connaissance et l'utilisation de ce produit par les médecins généralistes.

3.3.2.6. Freins à la prescription des probiotiques

Dans la présente étude, les médecins généralistes en Limousin ont mis en avant comme principaux freins à la prescription le coût du traitement non remboursé (56.5%), leur propre manque de connaissance sur les probiotiques (36.4%), le manque de recommandations (33.1%) et le manque de données dans la littérature concernant leur efficacité (29.2%). Très peu (1,9%) ont retenu la crainte des effets secondaires ou une mauvaise expérience antérieure (0,6%) comme frein à la prescription.

On relève que 35.8% des prescripteurs disent manquer de connaissance sur les probiotiques contre 39.1% chez les non prescripteurs. Cette différence est non significative et le manque de connaissance ne semble pas être un frein à la prescription.

Au final, seuls le « coût du traitement » et le « manque de recul concernant les probiotiques » sont significativement corrélés à la prescription (p-value 0,022 et 0,001 respectivement). De manière assez cohérente, on remarque que le coût est surtout considéré comme un problème par les médecins prescripteurs (60.3% des prescripteurs l'indiquent comme un frein contre 34.7% chez les non-prescripteurs) tandis que le manque de recul est plutôt mis en avant par les médecins non-prescripteurs (0.7% chez les prescripteurs et 21% chez les non prescripteurs).

En plus du coût élevé et du non-remboursement des probiotiques, d'autres études ont pointé le manque de recommandations claires, le manque de connaissances et le doute sur leur efficacité comme principaux freins à la prescription des probiotiques (67, 129, 184). Bey (60) relève cependant que le coût selon les pharmaciens ne semble pas être un frein à leur achat par les patients.

3.3.3. Connaissance des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin

3.3.3.1. Genres de probiotiques connus

Les micro-organismes probiotiques les plus connus des médecins généralistes prescripteurs en Limousin sont les Lactobacillus (93.1%), les Saccharomyces (60.3%), les Bifidobacterium (54.3%), et Streptococcus (5.2%).

3.3.3.2. Sentiment d'être à l'aise avec l'utilisation des probiotiques et formation

Une majorité de médecins prescripteurs (77,9%) se disent à l'aise avec les indications des probiotiques et avec leur posologie (68,7%). A l'inverse, ils sont 61,5% à ne pas être à l'aise avec les contre-indications et 63,1% avec les effets secondaires des probiotiques.

On trouve une corrélation entre le fait d'avoir suivi une formation sur les probiotiques et le fait d'être à l'aise avec leurs effets secondaires ($p=0,039$). Mais il n'y a pas de corrélation entre le fait d'avoir suivi une formation et le sentiment d'être à l'aise avec leurs indications, posologies et contre-indications.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'autres études qui relèvent que 40 à 60% des médecins ne sont pas à l'aise pour répondre aux questions de leurs patients sur les sujets du microbiote et des probiotiques (18, 184).

3.3.3.3. Connaissance des contre-indications, indications et effets secondaires

40% des médecins de notre échantillon prescrivent des probiotiques pour stimuler le système immunitaire. Il est possible que parmi ces patients certains souffrent d'immunodépression alors que cette affection est une contre-indication à la prescription de probiotiques. Une étude a effectivement relevé que seulement 18% de médecins citaient l'immunodépression comme contre-indication à l'Ultra-levure® malgré une lettre d'information en 2018 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) aux professionnels de santé pour notifier cette contre-indication à l'Ultra-levure® (18, 146).

Plus généralement, plusieurs auteurs ont trouvé un important manque de connaissance des contre-indications et des effets indésirables des probiotiques parmi les médecins sondés (jusqu'à 68%) (18, 60, 193).

Dans notre étude, l'innocuité perçue des probiotiques par les médecins généralistes est forte avec seulement 1,9% des MG évoquant la crainte des effets secondaires des probiotiques

comme frein à la prescription et 0,6% une mauvaise expérience antérieure. Pourtant 63.1% des prescripteurs déclarent être mal à l'aise concernant leurs effets secondaires.

On remarque également que le Lactibiane Reference est prescrit dans 29.5% des cas. Il contient pourtant une souche de genre streptocoques (*Streptococcus thermophilus* LA104) alors que celle-ci n'est connue que dans 5.2% des cas. Ces chiffres laissent penser qu'une part des médecins interrogés ne sait pas précisément le type de souches que contiennent les probiotiques qu'ils prescrivent.

50,8% de notre échantillon prescrit des probiotiques pour des symptômes de diarrhée du nourrisson, or il est intéressant de rappeler qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de précaution d'emploi concernant les probiotiques chez l'enfant, sauf chez les prématurés.

Ces données sont sans doute à mettre en lien avec le manque de formation rapporté par plus des trois quarts des médecins généralistes de notre échantillon ; sachant que la formation, l'information et les recommandations elles-mêmes concernant les probiotiques sont à ce jour largement lacunaires.

3.3.4. La formation en lien avec les probiotiques

Dans notre échantillon, la proportion de médecins ayant reçu une formation relative aux probiotiques est assez faible (21.4 %) mais plus importante que pour Salguero (10,9%) (184) inférieure à Barbe (2016) (73) (28%) et très inférieure à celle de Le Thuaut (18) (76%). Cet écart peut s'expliquer par la façon différente dont la question a été posée dans le questionnaire de Le Thuaut (18) qui demande directement aux médecins par quels moyens ils se sont formés avec un item « Je n'ai reçu aucune formation concernant les probiotiques » à cocher éventuellement.

Plus précisément, 22.1 % des MG prescripteurs et 17,4% des médecins non-prescripteurs déclarent avoir reçu une formation. Cet écart est relativement faible et pourrait indiquer que la formation n'est pas un facteur déterminant dans le choix de prescrire ou non des probiotiques. Cette absence de lien entre le fait d'avoir été formé à l'utilisation des probiotiques et le fait d'en prescrire a également été décrit par Salguero (2021) (184).

On note cependant dans notre étude que les médecins généralistes ayant reçu une formation sur les probiotiques sont plus à l'aise avec leur indication (89,7% contre 74,5% chez les MG n'ayant pas reçu de formation), avec les contre-indications (51,7% contre 34,7%) et avec leurs effets secondaires (53.6% contre 32,4%).

La formation favorise donc pour les médecins le sentiment d'être plus à l'aise avec les différents aspects de l'utilisation des probiotiques. Ces données concordent avec celles d'autres études (18).

La demande globale de formation complémentaire est forte (78,6%) (71% pour Le Thuaut (18) et les médecins déjà prescripteurs sont nettement plus en demande (84%) que les non-prescripteurs (48%) et cette différence est significative ($p=0,0003$). Cependant, le fait que près de la moitié des non-prescripteurs soit en demande de formation indique que ne pas prescrire

de probiotiques n'est pas le signe d'un manque d'intérêt mais plutôt d'un besoin d'informations supplémentaires.

Concernant le contexte de la formation reçue en lien avec les probiotiques, 53.8% des MG se sont formés par le biais de la formation continue, 51.3% via les laboratoires (visiteurs médicaux, congrès, publicité), 43.6% par des recherches personnelles (revues médicales, internet) et 17.9% via leur expérience professionnelle.

L'analyse plus en détails de ces chiffres montrent que les médecins de moins de 46 ans se forment avant tout par le moyen des laboratoires (30,4%) alors que les médecins de 46 à 60 ans se forment par le biais de la formation continue (conférences) (35,2%) et que les médecins de plus de 60 ans s'appuient sur leurs recherches personnelles (revues et internet) (42,9%). Ces sources de formation principales (laboratoires, revues médicales et expérience professionnelles) sont également retrouvées comme prédominantes dans d'autres recherches (18, 73, 192).

Sur 154 médecins généralistes en Limousin, un seul déclare avoir reçu une formation sur les probiotiques dans le cadre de sa formation initiale universitaire (0,6%). En Gironde, la formation universitaire des médecins généralistes sur les probiotiques représente 8% (18) et elle est de 15% dans les Bouches du Rhône (73). Ces faibles taux coïncident avec le constat d'une étude de 2017 indiquant que la formation dans la majeure partie des facultés de médecine n'inclut pas de cours concernant le microbiote intestinal (67).

Cela peut être lié au fait que les données sur le microbiote intestinal sont assez récentes et ne font l'objet de recherches approfondies que depuis une quinzaine d'années environ. Elles n'étaient donc pas encore enseignées lorsque la majeure partie des médecins de notre échantillon était à l'université. Cependant, à ce jour, aucun module dédié n'a encore été inclus au programme des épreuves classantes nationales.

3.3.5. Limites de l'étude

Concernant le questionnaire

Quelques questions supplémentaires au questionnaire auraient permis de mieux évaluer les connaissances des médecins généralistes des probiotiques et de ne pas se baser uniquement sur leur « sentiment d'être à l'aise ou non avec leurs indications, posologie, contre-indications et effets secondaires ». Par exemple, nous aurions pu leur demander pour quels types d'affections ils prescrivaient quels types de probiotiques afin d'évaluer la conformité de ces choix aux recommandations existantes. Une question sur leur connaissance du statut des probiotiques comme compléments alimentaires ou comme médicaments, et sur la différence entre ces deux statuts, aurait également été informative. Nous n'avons pas non plus investigué les connaissances des médecins concernant le type de souches qu'ils prescrivaient en prescrivant telle ou telle marque.

Il aurait également été intéressant de se pencher davantage sur leur perception des probiotiques (avis favorable et perception de l'efficacité des probiotiques). Cela aurait permis la comparaison avec d'autres études qui ont sondé ces aspects (18, 73, 192). Cependant, le pourcentage et la fréquence de prescription nous ont semblé être des indicateurs suffisamment concrets de leur intérêt à intégrer les probiotiques dans leur pratique.

Ce choix de limiter le nombre de questions et le champ d'investigation a également été fait de manière à ne pas alourdir le questionnaire et à viser un temps de réponse court afin d'obtenir un maximum de réponses.

De même, nous avons plusieurs fois fait le choix de présenter une liste de possibilités (ex : marques prescrites, motifs de prescription, genres connus, etc.) pour diminuer le temps de réponse et éviter que les médecins ne mettent qu'une réponse (ex : probiotique le plus souvent prescrit). Ce procédé a pu cependant influencer les réponses des médecins. Nous avons tenté de pallier ceci en laissant pour chacune de ces questions la possibilité au répondant de cocher et remplir qualitativement une section « autre ».

Il serait pertinent de compléter notre étude avec une enquête de pratique s'appuyant sur les prescriptions effectives des médecins.

Bien que le questionnaire soit anonyme et que ceci soit clairement spécifié aux médecins dans le mail de présentation (cf. annexe 3), un possible biais déclaratif constitue une autre limite de notre étude et il n'y a pas de moyen de vérifier la véracité des propos de médecins qui peuvent craindre de se confier par peur d'être jugés.

Concernant le mode de recueil des données et la représentativité de l'échantillon

Les réponses au questionnaire ont été entièrement recueillies en ligne. Ce mode de recueil peut sans doute expliquer la proportion plus importante de sujets de moins de 46 ans de notre étude (60,4%) avec une moyenne d'âge de 45 ans alors que les données épidémiologiques du Conseil de l'Ordre d'Aquitaine en 2015 retrouvaient un âge moyen des médecins généralistes de 53 ans (194).

Il est possible que la diffusion de notre questionnaire indiquant clairement dans le titre du mail son objet ait constitué un biais de sélection. On peut effectivement penser que les praticiens intéressés par le thème des probiotiques aient été plus enclins à y répondre. La surreprésentation des femmes dans notre échantillon est un argument en ce sens puisque notre étude ainsi que d'autres recherches ont montré qu'elles étaient plus enclines à prescrire des probiotiques (193).

Dans une étude future, il serait intéressant d'effectuer une sélection randomisée des médecins en les contactant directement tel que cela a été fait dans d'autres travaux dont les échantillons semblent en conséquence plus représentatifs de la population source autant en termes d'âge que de genre (73, 192).

On note avec intérêt que les auteurs d'une autre étude portant sur l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes, mais ayant fait le choix de recruter leur population par téléphone avant de les rencontrer pour un entretien, se sont heurtés à de nombreux refus des médecins de participer à leur enquête. Les motifs de refus évoqués étaient « le manque de disponibilité, une méconnaissance trop importante des probiotiques, la crainte de ne pas avoir d'informations pertinentes à apporter et le désintérêt pour la question » (67). Il est donc cohérent de penser que les médecins ayant répondu à notre questionnaire sont aussi ceux intéressés voire à l'aise avec la question des probiotiques.

3.3.6. Points forts de l'étude

Seul un petit nombre de thèses s'est intéressé en France à l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes et aucune thèse de médecine à ce jour n'avait été effectuée auprès des MG sur ce thème en Limousin.

De plus, la plupart des thèses sur ce sujet en France se sont penchées sur la prescription de probiotiques dans le cadre d'une affection particulière (ex : SII) ou d'une population donnée (ex : pédiatrique). À contrario, l'objet de la présente étude s'est intéressé à l'utilisation des probiotiques en général auprès de la population générale par les médecins généralistes.

Cependant, la contrepartie de ce point de différenciation est qu'il n'a été possible de comparer nos résultats qu'avec un petit nombre de travaux précédents.

Bien que la représentativité de notre échantillon ne soit pas parfaite (population plus jeune et plus féminisée que la population source), celui-ci a le mérite d'être important puisque plus de 14% du total des médecins généralistes installés en région limousine ont répondu à notre questionnaire. La taille de notre échantillon a ainsi accru la fiabilité des analyses statistiques effectuées.

Malgré ses limites, cette recherche nous semble avoir rempli son objectif d'enrichir les connaissances déjà établies dans le domaine spécifique de l'utilisation des probiotiques dans la pratique de la médecine générale.

CONCLUSION

Cette étude a permis de faire l'état des lieux de la pratique des médecins généralistes en Limousin quant à leur utilisation des probiotiques. La grande majorité d'entre eux utilise fréquemment les probiotiques auprès de sa patientèle et ce, de manière spontanée. C'est-à-dire que les médecins semblent avoir largement intégré ces produits à leur pratique courante sans que la demande des patients soit nécessairement à l'origine de ces prescriptions.

Comme dans la plupart des études portant sur le sujet, les médecins de notre échantillon ont pour habitude de prescrire des probiotiques avant tout pour contrer les diarrhées post-antibiotiques, puis dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable, des affections gynécologiques, des gastroentérites, de la prévention de la flore intestinale, des diarrhées du nourrisson et de la stimulation du système immunitaire.

Les médecins généralistes en Limousin utilisent plusieurs canaux d'information pour se former à l'utilisation des probiotiques avec en priorité la formation continue, les communications des laboratoires pharmaceutiques et les recherches personnelles (revues médicales et internet). Cependant ils sont peu nombreux à avoir suivi une formation spécifique sur le sujet et près des quatre cinquièmes de notre échantillon sont en demande de formation. Ils se disent globalement à l'aise avec la posologie et l'indication des probiotiques mais évoquent des difficultés avec la connaissance de leurs contre-indications et effets secondaires.

On retiendra également que les principaux freins à la prescription émis par les médecins généralistes en Limousin sont le coût de ces produits non remboursés, le manque de connaissances et le manque de recommandations sur les probiotiques.

Pour compléter et enrichir les résultats obtenus lors de cette étude, une recherche complémentaire qualitative auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes exerçant en Limousin serait intéressante. Des entretiens semi-directifs permettraient d'affiner les réponses recueillies et d'avoir une idée plus précise de la place qu'occupent les probiotiques dans la pratique des médecins. Perçoivent-ils cette place comme grandissante au fil des ans ? Quels retours obtiennent-ils ou observent-ils en termes d'effets thérapeutiques auprès de leurs patients ? À quel point s'intéressent-ils aux recherches en cours sur le microbiote et ses perspectives thérapeutiques prometteuses ? Quel type spécifique de formation souhaiteraient-ils recevoir et sous quelle forme ? Sont-ils très en attente du remboursement de ces thérapies ? Souhaiteraient-ils que la réglementation des probiotiques évolue afin que leur place de prescripteur soit renforcée face à l'automédication ? etc.

Les résultats de cette recherche confirment, à l'instar de la plupart des enquêtes de pratique récentes sur le sujet, que les probiotiques intéressent grandement les médecins généralistes - et qu'ils les utilisent - mais que ces professionnels du soin primaire curatif et préventif demeurent en attente de résultats probants de la recherche et de guidances françaises officielles et claires sur les applications cliniques des probiotiques.

Références bibliographiques

1. Lazarevic V., Whiteson K., Huse S. Metagenomic study of the oral microbiota by Illumina high-throughput sequencing. *Journal of Microbiological Methods*. 2009;79:266–71.
2. Mareschal J, Schrenzel J, Genton L, Lazarevic V. Microbiote et dénutrition : état des lieux. *Revue Médicale Suisse*. 2018;(610).
3. Grosdemange A. Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2014.
4. Milliot-Stoclin R. Les probiotiques : Veni Vici Mici. [Thèse de médecine]. [Lille]: Université de Lille 2; 2015.
5. Piquepaille C. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Limoges]: Université de Limoges; 2013.
6. Scholer T. Les probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques y a-t-il un intérêt chez l'adulte en médecine générale [Thèse d'exercice : médecine]. [Lyon]: Université de Lyon Claude Bernard; 2020.
7. Korpela R, Niittynen L. Probiotics and irritable bowel syndrome. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2012;23(s2):18573
8. Collège d'Hépatogastro-entérologie. Chirurgie digestive. Paris : Elsevier Masson 4^{ème} édition; 2018.
9. Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD009951.
10. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Mueller NT, Li T. Probiotics for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 3 sept 2019; 8(1):227.
11. Fond, G. Syndrome de l'intestin irritable: de la comorbidité anxiodépressive au microbiote. *La Revue du Praticien*. 2019 ; Vol. 69.
12. 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*. juillet 2018;26(3):927 - 39
13. Mosca A. Pré- et probiotiques chez l'enfant : quel intérêt ? *La Revue Du Praticien*. 2016 ; 30(968):679.
14. Shehata M, el-sahn M, El-Sohaimy S, Youssef M. Review Article Role and Mechanisms Lowering Cholesterol by Dietary of Probiotics and Prebiotics: A Review. *Journal of Applied Sciences*. 25 juillet 2019;19.
15. Massol Ph. Microbiote, une cible chez le sujet âgé. *Egora*. 2018 ; n°180.
16. Simone CD, Marazzato M. Les probiotiques jouent-ils un rôle dans les infections virales, notamment le SRAS-CoV-2 ? *Hegel*. 26 nov 2020 ; 3(3):237 - 40. .
17. Parker E.A., Roy T., Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 2018; 45:125-134.

18. Le Thuaut F. État des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde [Thèse d'exercice : médecine]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2019.
19. Graf C., Sarasin F., P. Probiotiques : efficacité et dangerosité. Revue Médicale Suisse. 2007; 7 no. 129, 2350 - 2354.
20. Guillemin L. Probiotiques: la représentation des médecins généralistes du Puy de Dôme. [Thèse de Médecine]. [Clermont-Ferrand]: Université de Clermont Auvergne; 2018
21. Dore J, Ehrlich D, Monnet V, Le Chatelier E, De Paepe M, et al. Dossier de presse INRA 2017 : microbiote, la révolution intestinale. 2017.
22. Yakult, sciences for health. Probiotiques : des siècles d'histoire & de science. [Internet]. 2015 [cité 18 aout 2022]. Disponible sur: <https://fr.scienceforhealth.be/probiotiques-des-siecles-dhistoire-de-science/>
23. Institut Pasteur. Elie Metchnikoff (1845-1916) [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 3 août 2022]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/elie-metchnikoff-prix-nobel-1908>
24. Limet H. Un modèle culturel sumérien : l'élevage [internet] 2014 [cité le 4 aout 2022]. Disponible sur https://brill.com/view/book/edcoll/9789004260757/B9789004260757_012.xml
25. Bluard C. La Pensée Médicale dans l'Ancienne Égypte. Par le Centre d'étude et d'histoire de la médecine de Toulouse, avril 2000, Bulletin n°32.
26. Société Canadienne de Recherche Intestinale. Lavements [internet] 2018 [cité le 4 aout 2022]. Disponible sur <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/lavements/?lang=fr>
27. Remède.org. Serment d'hippocrate. [internet] 2014 [cité le 4 aout 2022]. Disponible sur : <http://www.remède.org/documents/serment-d-hippocrate.html#:~:text=%22%20Je%20jure%20par%20Apollon%2C%20m%C3%A9decin,te l%20qu%27il%20est%20%C3%A9crit.>
28. Fernel J. La Thérapeutique, ou la Méthode universelle de guérir les maladies. 1668. Paris : Bibliothèque Nationale de France ; 2020.
29. Campbell K. Connaissez-vous la différence entre aliments fermentés et probiotiques ? [Internet]. 2017 [cité 18 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/connaissez-vous-la-difference-entre-aliments-fermentes-et-probiotiques/>
30. Festy D. Le grand livre des probiotiques et des prébiotiques - Allergies, immunité, candidose. Le guide de référence pour rééquilibrer sa flore intestinale et retrouver santé et bien-être. Éditions Leduc ; 2014.
31. Institut Pasteur. Première époque : 1847 – 1862 [Internet]. [cité 10 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/premiere-epoque-1847-1862-0#:~:text=1847%20%3A%20travaux%20sur%20la%20dissym%C3%A9trie%20mol%C3%A9culaire&text=La%20dissym%C3%A9trie%20est%20la%20grande,de%20la%20chimie%20de%20synth%C3%A8se.>

32. Pasteur L. Mémoire sur la fermentation appelée lactique [Internet]. Paris ; 1857 [cité 6 août 2022]. Disponible sur : https://www.academiesciences.fr/archivage_site/fondations/lp_pdf/CR1857_p913.pdf
33. Dupont, J. Chapitre 11. Le microbiote : un concept entre le normal et le pathologique. Dans : Mathieu Arminjon éd., Le normal et le pathologique : des catégories périmées (pp. 231-249). Paris: Éditions Matériologiques ; 2022.
34. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotiques et prébiotiques [Internet]. WGO. 2017 [cité 20 août 2022]. Disponible sur : <<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-french>> Global Guidelines 2017
35. Grattepanche A. Probiotiques gynécologiques en officine. [Thèse de Pharmacie]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2022.
36. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation [Internet]. FAO 2006 [cité 18 juillet 2022]. <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>
37. Gauthier Y. Est-il vrai que les premiers yaourts industriels ont été vendus en pharmacie ? [Internet] 2017 [cité 8 août 2022]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3173/est-il-vrai-que-les-premiers-yaourts-industriels-ont-ete-vendus-en-pharmacie.html>
38. Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : définitions. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2007 ; 42, n°HS2, p. 7.
39. Lilly, D.M. and Stillwell, R.H. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 1965 ; 147, 747-748.
40. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. 1989; 66(5):365-78.
41. Didier J. Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative. [Thèse de Médecine]. [Nancy]: Université de Lorraine ; 2019.
42. Méthot, PO. La médecine (évolutive) entre individu et population : l'apport de la microbiologie au problème de l'individualité biologique. Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie. 2016 ; vol. 23, no. 1, pp. 55-82.
43. Goodman AL., Kallstrom G., Faith JJ. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011;108:6252–7.
44. Croville G. Séquençage et PCR à haut débit : application à la détection et la caractérisation d'agents pathogènes respiratoires aviaires et au contrôle de pureté microbiologique des vaccins. [Thèse de doctorat en biologie moléculaire]. [Paris]: Université Paris sciences et lettres ; 2017.
45. Hauguel V. L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. [Thèse de Pharmacie]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux ; 2021.
46. Swann, M.M., K.L. Blaxter, H.L. Field, J.W. Howie, I.A.M. Lucas, E.L.M. Miller, J.C. Murdock, J.H. Parsons et E.G. White. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine [Internet]. London; 1969 [cité 14 août 2022].

Disponible sur : <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1969/nov/20/use-of-antibiotics-in-animal-husbandry>

47. Bernardeau M, Venoux JP. Utilisation des probiotiques en alimentation porcine et avicole, 9èmes journées des productions porcines et avicoles du 14 octobre 2009 [Internet]. 2009 [cité 13/08/2022]. Disponible sur: https://www.cra.wallonie.be/uploads/2009/10/jppv2009_bernardeau.pdf
48. Chaplin AV, Rebrikov D, Boldyreva MN. The human microbiome. Bulletin of Russian State Medical University. 2017;6:5-13.
49. Wolfe AJ, Brubaker L. Sterile Urine and the Presence of Bacteria. European Urology. 2015; 68(2):173-4.
50. Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. Hépatogastro- & Oncologie Digestive. 2010;17(6):511–20.
51. Floch MH, Ringel Y, Walker WA. The microbiota in gastrointestinal pathophysiology : implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis. Londres : Elsevier éditions ; 2017.
52. Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive : enseignement intégré appareil digestif. Paris: Elsevier-Masson; 2014.
53. Cuvelier B. Intérêt des probiotiques dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. [Thèse de Pharmacie]. [Lille]: Université de Lille 2 ; 2012.
54. Dolié E. Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications. [Thèse de Pharmacie]. [Toulouse]: Université de Paul Sabatier ; 2018.
55. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. 2015;168(3):267–73.
56. Bouyssou M. Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : indications et conseils à l'officine [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Limoges]: Université de Limoges; 2016.
57. Reid G., Gadir AA., Dhir R. Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. Frontiers in Microbiology. 2019. 10:424.
58. Lorot F. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique, Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. [Thèse de pharmacie]. [Rouen]: Université de Rouen; 2016.
59. Bendimerad N. L'intérêt des probiotiques dans l'éradication de Helicobacter pylori. [Thèse de Pharmacie]. [Lille]: Université de Lille; 2021.
60. BEY M.L. Situations de délivrance de probiotiques en pharmacie dans la patientèle de médecine générale en Corrèze. [Thèse de Médecine]. [Limoges]: Université de Limoges; 2020.
61. Synadiet. Connaissance des probiotiques, Étude Harris Interactive, 2021. [Internet]. [cité 17 aout 2022]. Disponible sur : https://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/harris_interactive_rapport_probiotiques-_synadiet_mars_2021_communique_de_presse.pdf
62. Thimoléon, B. Contrôle des probiotiques au SCL - Colloque sur les compléments alimentaires du 14/10/11. [Internet]. [cité 17 aout 2022] Disponible sur : https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/colloque14oct2011/Expo_Brigitte_Thimoleon.pdf

63. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson GR., Merenstein DJ., Pot B., Morelli L., Canani RB., Flint HJ., Salminen S., Calder PC., Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews gastroenterology & hepatology* 2014;11:506–14.
64. Santos AR., Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome : the problem and the problem of treating it- is there a role for probiotics ? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73:470–6.
65. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21:3072–84.
66. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte 2005 [Internet]. [cité le 18 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>.
67. Jradi-Hocine S. Probiotiques : évaluation des connaissances et pratiques d'un échantillon de médecins généralistes d'Ile-de-France [Thèse de médecine]. [Villetaneuse, Seine-Saint-Denis]: Université Sorbonne Paris Nord; 2017.
68. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008;30(3):453-68.
69. Tomasik PJ., Tomasik P. Probiotics and Prebiotics. *Cereal Chemistry*. 2003; 80(2):113-7.
70. Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International*. 31 déc 2002; 35:109-16.
71. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement d'exécution (UE) 2021/1411 de la commission [internet]. 2021. Cité le 02/08/2022. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1411&from=EN>
72. De Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Avril 2019; 17(5):809-17.
73. Barbe M. Utilisation des probiotiques en médecine générale de ville [Thèse de médecine]. [Marseille]: Université de Aix-Marseille; 2016.
74. Debeyer C. Les probiotiques dans la prise en charge d'affections gastro-intestinales et vaginales [Thèse de pharmacie]. [Lille]: Université de Lille; 2020.
75. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(7):793-801.
76. Collège d'Hépatogastro-entérologie. *Chirurgie digestive*. Paris : Elsevier Masson 4ème édition; 2018.
77. Microbiome Foundation. Développement de probiotiques de précision en pathologies [internet]. 2021. Cité le 02/08/2022. Disponible sur <https://microbiome-foundation.org/developpement-des-probiotiques-de-precisions-en-pathologies/>
78. Durieux MF., Faucher JF., Dardé ML. Diarrhée du voyageur. *La revue du praticien* ; 2019, 69(10); 1113-7.

79. Bouilleux. P. Implication du microbiote intestinal dans le cancer colorectal et intérêts des probiotiques dans sa prévention et son traitement. [Thèse de pharmacie]. [Limoges]: Université de Limoges; 2021.
80. Feehley, T., Plunkett, CH, Bao, R. et al. Les nourrissons en bonne santé abritent des bactéries intestinales qui les protègent contre les allergies alimentaires. *Nat Med.* 2019 ;25 : 448–453.
81. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018.
82. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebocontrolled study. *British Journal Nutrition.* 2010. 103(12):1792-9
83. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018. 18(1):14
84. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open.* 2018. 8(1): e018021
85. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017. 22(5):284-9
86. Stojanović N, Plečaš D, Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Archives Gynecology and Obstetrics.* 2012. 286(2):325-32
87. Axling U, Önning G, Martinsson Niskanen T, Larsson N, Hansson SR, Hulthén L. The effect of *Lactiplantibacillus plantarum* 299v together with a low dose of iron on iron status in healthy pregnant women: A randomized clinical trial. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica.* 2021. 100(9):1602-10 .
88. Chen Y, Li Z, Tye KD, Luo H, Tang X, Liao Y. Probiotic Supplementation During Human Pregnancy Affects the Gut Microbiota and Immune Status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2019 ; 9:254
89. Probiotiques pendant la grossesse : Réduction des allergies chez l'enfant. Cité le 02/08/2022. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-grossesse-reduction-allergies-enfant>.
90. 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.* 2018; 342-437.
91. Résumé projet de recherche Julien DIANA, Inserm U1151. Rôle des peptides antimicrobiens et de la flore commensale dans le diabète auto-immun. [cité 18 juillet 2022]. Disponible sur : <https://femmesdiabetiques.com/forum/applications/core/interface/file/attachment.php?id=1397492>. Geva-Zatorsky et al. Exploitation du microbiote intestinal humain à la recherche d'organismes immunomodulateurs. *Cellule.* 2017 ; 168, 928–943.

93. Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract - A Review. *Pediatric Infectious Diseases*. 2016 ; 1:19.
94. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, Zhang Y, Ho W, Yu G, Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95(31):e4509.
95. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(2).
96. Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):413-27.
97. Indrio F, Di Mauro A, 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*. mars 2014;168(3):228-33.
98. Urbanska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. oct 2014;173(10):1327-37.
99. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. juin 2015;17(3):199-216
100. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 7 déc 2017;23(45):7952-64
101. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mars 2016;62(3):495-506
102. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(4):531.
103. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017;(12).
104. Patel, RM et Underwood, MA. Probiotiques et entérocolite nécosante. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2018 ; 27, 39–46.
105. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaíno F, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Current Hypertension Reports*. 2017;19(4):26.
106. Upadrasta A, Madempudi RS. Probiotics and blood pressure: current insights. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:33-42.
107. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, Moghadasian MH. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food & Function*. 2016;7(2):632-42
108. Khaledi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):897-903.

109. 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*. 2015;68(3):256-263.
110. Carter GM, Esmaeili A, Shah H, Indyk D, Johnson M, Andrae M, Sacks HS. Probiotics in Human Immunodeficiency Virus Infection : A Systematic Review and Evidence Synthesis of Benefits and Risks. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016 Jul 29;3(4):ofw164.
111. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics : a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15 ; 74(10) :720-6. Doi : 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
112. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis : interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun ; 28(2) : 203-209.
113. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*. 2016;39(11):763-781.
114. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF : a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory ? *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008; 89(3) : 312-23.
115. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. Le potentiel neuroactif du microbiote intestinal humain dans la qualité de vie et la dépression. *Nat Microbiol* 4 , 623–632 (2019).
116. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans : a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 2017;16:14.
117. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537
118. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Sep; 30(10): 1351-60.
119. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013 Jul 3; 8(7).
120. Cenit MC, Nuevo IC, Codoner-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder : new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep ; 26(9): 1081-1092.
121. Butler CC, Duncan D, Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ*. 2012;344:e682
122. Amos Aegerter V, Bally F. Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques : rôle des probiotiques. *Revue Médicale Suisse*. 2012; 8(357): 1907-10.
123. . Blond B. Syndrome de l'intestin irritable, vers de nouvelles stratégies thérapeutiques. *Egora*.2022 ; N°325, P18-19.
124. Haute Autorité de Santé - LACTEOL. 29 mars 2006. [Internet]. [cité 22 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032558.pdf>
125. Haute Autorité de Santé - ULTRA-LEVURE, gélule, flacon de 20 (Code CIP : 311 001.9) ULTRA-LEVURE, gélule, flacon de 50 (Code CIP : 325 988.5) [Internet]. [cité 22 aout 2022].

Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400588/en/ultra-levure-gelule-flacon-de-20-code-cip-311-001-9-ultra-levure-gelule-flacon-de-50-code-cip-325-988-5

126. Haute Autorité de Santé - Liste officielle des médicaments déremboursés au 1er mars 2006 [Internet]. [cité 22 aout 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_240419/fr/les-medicaments-derembourses-au-1er-mars-2006-la-haute-autorite-de-sante-informe-les-professionnels-de-sante.

127. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* juin 2018;107(6):927-37.

128. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Probiotiques pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants [Internet]. [Cité le 11 aout 2022]. Disponible sur: https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Nutrition/2016_Probiotics_for_the_Prevention_of_Antibiotic-Associated_Diarrhea_in_Children

129. Chalabi S. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux : Conseils à l'officine. [Thèse de pharmacie]. [Toulouse]: Université de Paul Sabathier; 2017.

130. Ellouze O, Berthoud V, Mervant M, Parthiot JP, Girard C. Septic shock due to *Saccharomyces boulardii*. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2016 Mar;46(2):104-5.

131. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 2015. 60 Suppl 2:S129-134

132. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2012. 5(2):111-25

133. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology.* 2010. 16(18):2202-22

134. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Polish Journal of Microbiology.* sept 2018;67(3):251-8.

135. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 2008. 46 Suppl 2:S104-111; discussion S144-151

136. Schneider SM. Quels probiotiques utiliser en hépato-gastroentérologie, quand et comment ? *Lettre de L'Hépatogastroentérologue* 2011;14(4):171–6

137. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice : what are the risks ? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006;83(6):1256–64.

138. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surgery.* 2004 Sep 29;4:12.

139. Bongaerts, G. P., and Severijnen, R. S. A reassessment of the Propatria study and its implications for probiotic therapy. *Nature Biotechnology.* 2016 ; 34, 55–63.).

140. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018 Jun 19;9(6):162.
141. Karimi O, Pena AS. Probiotics: Isolated bacteria strain or mixtures of different strains? Two different approaches in the use of probiotics as therapeutics. *Drugs of Today*. 2003. 39(8):565-97.
142. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Tailleux J. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. 2013 ; 52, 528, P. 22-26.
143. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014. 44(1):1-8
144. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments. TROPHIGIL, gélule vaginale [Internet]. 1997 [cité 2 juillet 2022] Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66155948>
145. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments. FLORGYNAL, gélule vaginale [Internet]. 1998 [cité 2 juillet 2022] Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67487622>
146. ANSM. Saccharomyces boulardii (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettres aux professionnels de santé [Internet]. 2018. [Cité le 20 aout 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Saccharomyces-boulardii-ultra-levure-ajout-d-une-contre-indicationchez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes-Lettres-aux-professionnels-de-sante>
147. HAS. Liste officielle des médicaments déremboursés au 1er mars 2006 [Internet] 2006 [cité 14 juillet 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/has_medicaments_derembourses_2006_08_25__17_59__14_995.pdf et non référencés dans le VIDAL
148. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety* févr 2014;13(2):227-39.
149. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. 2016 [cité 4 juillet 2022]. Disponible sur : https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
150. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Antibiotic Resistance Threats in the United States, [Internet]. 2019 [cité 4 juillet 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
151. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, Scanzi J, Chast F, Batista R, Joly F, Joly AC, Collignon A, Guery B, Beaugerie L; French Group of Faecal microbiota Transplantation (FGFT). Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *digestive liver disease*. 2016 Mar;48(3):242-7.
152. Borody TJ, Peattie D, Mitchell SW. Fecal Microbiota Transplantation : Expanding Horizons for *Clostridium difficile* Infections and Beyond. *Antibiotics (Basel)*. 2015 Jul ; 4(3) : 254-66.

153. Quraishi MN, Widlak M et al. Systematic review with meta-analysis : the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Sep ; 46(5) : 479-493.
154. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*. 2016 Mar ; 22(3): 250-3
155. Sakwinska O, Foata F, Berger B, et al. Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose ? *Beneficial Microbes*. 2017 Oct ; 8(5) : 763-778.
156. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012 Jul ; 107(7) : 1079-87.
157. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov ; 381(21) : 2043-2050.
158. Sachs RE, Edelstein CA. Ensuring the safe and effective FDA regulation of fecal microbiota transplantation. *Journal of Law and the Biosciences*. 2015 Jul ; 2(2) :396-415.
159. Fitzgerald MJ, Spek EJ. Microbiome therapeutics and patent protection. *Nature Biotechnology*. 2020 Jul;38(7):806-810.
160. Lauté-Caly, D.L., Raftis, E.J., Cowie, P. et al. The flagellin of candidate live biotherapeutic *Enterococcus gallinarum* MRx0518 is a potent immunostimulant. *Scientific Report* 9, 801 (2019).
161. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 1995, 125 : 1401-12.
162. Ministère de la Santé et de la Prévention. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
163. Ministère de la Santé et de la Prévention. Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...). Mise sur le marché, surveillance, législation. [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
164. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-dispositifs-medicaux>
165. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 2002/46/CE du parlement européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 aout 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:FR:PDF>
166. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Compléments alimentaires - Présentation générale. [Internet]. [cité 19 aout

2022]. Disponible sur:<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>

167. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Yvain AL. Que savons-nous des probiotiques ? Actualités Pharmaceutiques. Elsevier Masson. 2013 ; 52, 528 :18-21

168. Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture et Organisation Mondiale de la Santé. Codex Alimentarius. Norme générale pour l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées. [Internet]. [cité 19 aout 2022]. Disponible sur: https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/12/CXS-1-1985_FR.pdf

169. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n ° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. [cité 19 aout 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/432/oj/fra>

170. Sénat. Question écrite n° 22516 de Mme Laurence Garnier. Utilisation du terme « probiotiques » dans la filière des compléments alimentaires [internet] [cité 12 aout 2022]. Disponible sur : <<https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210422516.html>>

171. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles Représentatives des industries des DM et des DMDIV Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV » [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a53187057cf61deb1798c6833e1c714f.pdf

172. Nexialist. Nouvelles normes harmonisées en vertu des Règlement DM et DMDIV : tout ce qu'il faut savoir sur la présomption de conformité. [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur: <https://nexialist.fr/nouvelles-normes-harmonisees-en-vertu-des-reglement-dm-et-dmdiv-tout-ce-quil-faut-savoir-sur-la-presomption-de-conformite/>.

173. VIDAL. Complément alimentaire : probiotiques [Internet]. [cité 18 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html#HY5i4bT4mEsYJ8RK.99>

174. Pot B. Les allégations de santé en Europe : une histoire compliquée? Revue du microbiote. Juin 2015 (2) 17-18.

175. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) no 1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. [cité 19 aout 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/nutrition-and-health-claims-made-on-foods.html>

176. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Allégations nutritionnelles et de santé. [Internet]. [cité 19 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>

177. L'Express. Les probiotiques n'ont rien prouvé. [Internet]. [cité 20 aout 2022]. Disponible sur:https://lexpansion.lexpress.fr/entreprises/les-probiotiques-n-ont-rien-prouve_1348459.html

178. Zimmer, A. Collecter, conserver, cultiver des microbiotes intestinaux: Une biologie du sauvetage. *Écologie & politique*. 2019 ; 58, 135-150.
179. Bonillo G, Goron F. Synadiet, Connaissance des probiotiques. [internet] [cité 12 aout 2022]. Disponible sur : https://www.synadiet.org/sites/default/files/press/files/harris_interactive_rapport_probiotiques_-_synadiet_mars_2021_communique_de_presse.pdf.
180. De Tappie R. Les probiotiques vendus en pharmacie sont-ils vraiment bons pour notre microbiote ? [internet] [cité 20 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/30796-Lesprobiotiques-vendus-pharmacie-sont-ils-vraiment-bons-microbiote>).
181. Synadiet. 75% des Français souhaiteraient que le terme « Probiotique » puisse figurer sur les emballages des compléments alimentaires qui en contiennent. [internet] [cité 21 aout 2022]. Disponible sur: https://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/20212004_communique_de_presse_probiotiques_vf.pdf
182. Seres Therapeutics. Seres therapeutics presents phase iii results of ser-109 for recurrent c. Difficile infection at the digestive disease week (ddw) annual meeting. [internet] [cité 21 aout 2022]. Disponible sur: <https://ir.serestherapeutics.com/news-releases/news-release-details/seres-therapeutics-presents-phase-iii-results-ser-109-recurrent>
183. Alonso Z. Analyse des pratiques sur la prescription de probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de la Communauté Urbaine de Bordeaux. [Thèse de médecine]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2018.
184. Salguero M. Enquête de pratique : utilisation des probiotiques dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable par les médecins généralistes de Nouvelle-Aquitaine [Thèse d'exercice : médecine]. Université de Bordeaux; 2021.
185. Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2010;44(9):631–6.
186. Marteau P. Quelle place pour les probiotiques ? [Internet]. HAS. 2007 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/quelle-place-pour-les-probiotiques>
187. Levaux A. Prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux en médecine de ville : étude qualitative auprès de médecins généralistes de Loire-Atlantique. [Thèse de médecine]. [Nantes]: Université de Nantes; 2019.
188. Mercer M, Brinich MA, Geller G, Harrison K, Highland J, James K, Marshall P, McCormick JB, Tilburt J, Achkar JP, Farrell RM, Sharp RR. How patients view probiotics : findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(2):138–44.
189. Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003 ; 17 : 841-851.
190. Ordre National des Médecins. La démographie médicale En Région Limousin Situation en 2015. [Internet]. 2015 [cité 20 aout 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil->

national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hv1wl4/atlas_limousin_2015.pdf

191. Faiseaux, P. Cartographie de la population médicale : les grandes disparités de Nouvelle-Aquitaine. [Internet]. 2020 [cité 5 aout 2022]. Disponible sur : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/cartographie-population-medicale-grandes-disparites-nouvelle-aquitaine-1586023.html>

192. Mesenburg A. Probiotiques et prébiotiques : bases théoriques, utilisations et intérêts en médecine générale [Thèse de médecine]. [Marseille] : Université Aix-Marseille II; 2010.

193. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Beneficial Microbes*. 2017 Aug 24;8(4):507-519.

194. Conseil national de l'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale en France en 2015. [Internet] 2015 [cité le 15 aout 2022] Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/18abtr9/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf

195. Thiery A. Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires. [Thèse de pharmacie]. [Nancy] : Université de Lorraine; 2019.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire de l'étudep107

Annexe 2. Mail envoyé par le Conseil départemental de l'Ordre des médecins la Haute-Vienne, de la Creuse et de la Corrèze aux Médecins Généralistes du Limousinp110

Annexe 3. Extraits du guide d'aide à la prescription des probiotiques de la World Gastroenterology Organisationp111

ANNEXE 1. QUESTIONNAIRE DE L'ÉTUDE

Utilisation des probiotiques par les médecins généralistes en libéral en Limousin

Cette recherche s'inscrit dans le cadre d'une **thèse de médecine générale** encadrée par le **Dr Dominique CAILLOCE**

*Les réponses sont recueillies de façon **anonyme**.
Ce questionnaire vous prendra environ **3 minutes**.
Je vous remercie pour votre précieuse participation,
Rewan LEGRAND (interne en médecine générale)*

1. **Age :**

2. **Genre :** homme femme

3. **Département d'exercice :** 19 87 23

4. **Exercice** (plusieurs réponses possibles) :

- En ville
- En zone rurale
- En zone semi rurale
- En milieu hospitalier

5. **Prescrivez-vous des probiotiques ?** Oui Non (si vous ne prescrivez jamais de probiotique, passez directement à la question n°12)

6. **Si oui, à quelle fréquence ?**

- 1. rarement
- 2. au moins une fois par mois
- 3. au moins une fois par semaine
- 4. plusieurs fois par semaine

7. **Si oui, pour quelles affections ?**

- Diarrhées post-antibiotiques
- Gastro entérite
- Prévention de la diarrhée du voyageur
- Allergies
- Stimulation du système immunitaire
- Diabète
- Infections des voies aériennes supérieures
- Syndrome de l'intestin irritable
- Prévention de la flore intestinale
- Diminution des risques de cancer

- Affections gynécologiques
- Affections urologiques
- Diminution du cholestérol
- Diminution de la pression artérielle
- Prévention des maladies cardio-vasculaires
- Prévention des maladies inflammatoire chroniques de l'intestin
- Action complémentaire du traitement d'infection à Helicobacter Pylori
- Prévention des troubles neuropsychiatriques
- Traitement de la surcharge pondérale
- Stéatose hépatique non alcoolique
- Prévention de la dénutrition
- Affections dermatologiques
- Diarrhée du nourrisson
- Renforcement des défenses naturelles des nourrissons nés par césarienne
- Autre.....

8. Lorsque vous prescrivez des probiotiques, êtes-vous à l'aise avec leurs :

- **Indications :** Oui Non
- **Posologie :** Oui Non
- **Contre-indications :** Oui Non
- **Effets secondaires :** Oui Non

9. Etes-vous familier des familles de probiotiques suivants ?

- Lactobacille
- Bifidobacterium
- Streptocoques
- Saccharomyces

10. Quels types de probiotiques avez-vous l'habitude d'utiliser ?

- Ultralevure
- Probiolog Fort
- Lactibiance référence
- Lactibiance ATB
- Gynophilus LP
- Lactéol
- Biogaia
- Autre.....

11. En général, si vous prescrivez des probiotiques, est-ce :

- Plutôt spontanément
- Plutôt à la demande de votre patient ?

12. Vos patients vous sollicitent-ils pour la prescription de probiotiques ?

- 1. jamais

- 2. rarement
- 3. au moins une fois par mois
- 4. au moins une fois par semaine
- 5. plusieurs fois par semaine

13. Si vous ne prescrivez pas ou peu de probiotiques, quelles en sont les raisons selon vous ? (Plusieurs réponses possibles)

- Manque de connaissance de votre part concernant les probiotiques
 - Manque de données dans la littérature concernant l'efficacité des probiotiques
 - Manque de données dans la littérature concernant les modalités de prescription
 - Manque de recommandations
 - Refus de la part du patient
 - Crainte des effets secondaires
 - Manque de recul concernant ces traitements
 - Mauvaise expérience antérieure avec ce type de traitement
 - Coût du traitement et traitement non remboursé
 -
- Autre.....
.....

14. Avez-vous déjà effectué une formation en lien avec les probiotiques ?

- Oui
- Non

15. Si oui, dans quel contexte ? (Plusieurs réponses possibles)

- Formation universitaire initiale
- Formation continue (conférences, etc.)
- Recherches personnelles (revues médicales, internet)
- Laboratoires (visiteurs médicaux, congrès, publicité)
- Expérience professionnelle
- Autre

16. Pensez-vous qu'il serait utile d'avoir une formation complémentaire dans ce domaine ?

- Oui
- Non

Merci pour votre participation

Vos données sont anonymes et seront conservées par le responsable de traitement dans un lieu sécurisé et pourront être utilisées dans le cadre de recherches liées à cette étude. Le responsable de traitement s'engage à ne pas transmettre vos données à des tiers non habilités à travailler sur cette recherche. Cette étude respecte les principes fixés par la CNIL (Commission 117 Nationale de l'Informatique et des Libertés), le RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données), le CPP (Comité de Protection des Personnes) et l'ARS (Agence Régionale de Santé). Les responsables de la recherche vous garantissent la confidentialité des résultats. Vous avez le droit de vous retirer de cette recherche quand vous le souhaitez. Vous avez le droit de connaître les résultats généraux de l'étude lorsqu'ils seront disponibles (en me contactant par mail à : rewan.legrand@gmail.com). Votre participation repose sur le volontariat et nécessite votre accord et consentement éclairé.

ANNEXE 2. Mail envoyé par le Conseil départemental de l'Ordre des médecins la Haute-Vienne, de la Creuse et de la Corrèze aux Médecins Généralistes du Limousin

Chère consœur, cher confrère,

Dans le cadre de ma thèse portant sur **l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes en Limousin**, je vous serais infiniment reconnaissant si vous acceptiez de m'accorder **3 minutes** de votre temps (promis pas plus !) pour remplir mon questionnaire de recherche en cliquant sur le lien ci-dessous. Les réponses sont recueillies de façon **anonyme**.

<https://forms.gle/niUAS8VC5wGSUYuq8>

Je vous remercie pour votre précieuse participation.

Rewan LEGRAND (interne en médecine générale)



ANNEXE 3. Extraits du guide d'aide à la prescription des probiotiques de la World Gastroenterology Organisation

Tableau 8 Indications chez les adultes basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie.
* Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Diarrhée					
Traitement de la diarrhée aiguë chez les adultes	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ou <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ CFU, 2x par jour	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, souche de <i>S. cerevisiae</i>	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	2	[9,10]	–
Diarrhée associée aux antibiotiques	Yaourt avec <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , et <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ CFU par jour	1	[11]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques dans diverses situations cliniques (patients hospitalisés ou ambulatoires)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 et <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ CFU par jour	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ CFU/capsule 2 x par jour	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁹ CFU 2x par jour	3	[13]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients hospitalisés
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bi-04	1.70 ¹⁰ CFU	2	[14]	

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Prévention de la diarrhée à <i>Clostridium difficile</i> (ou prévention de la rechute)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ CFU/g (5 g 2x par jour)	2	[15]	–
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 et <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ CFU par jour et 4–10 × 10 ¹⁰ CFU par jour	2	[16]	–
	Yaourt avec <i>Lactobacillus casei</i> DN114 et <i>L. bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ CFU 2x par jour	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ CFU 1x par jour	3	[18]	Diminution de <i>Clostridium difficile</i> dans les selles chez les patients âgés sains sans diarrhée
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches Cultech)	2 × 10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	3	[19]	–
	Oligofructose		4 g, 3x par jour	3	[20]
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Thérapie adjuvante pour l'éradication de <i>H. pylori</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ 2x par jour	2	[7]	Réduction d'effets secondaires en relation avec la thérapie de première intention

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ -10 ¹⁰ bactéries vivantes 2x par jour	2	[21]	Réduction d'effets secondaires en relation avec la thérapie
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 x 10 ⁸ , CFU 3x par jour	2	[22]	Réduction d'effets secondaires en relation avec un traitement de lévofloxacine de seconde intention
	Mélange de <i>Lactobacillus acidophilus</i> et de <i>L. bulgaricus</i> et de <i>Bifidobacterium bifidum</i> et de <i>Streptococcus thermophilus</i> et de galacto-oligosaccharides	5 x 10 ⁸ + 1 x 10 ⁹ , cellules vivantes 2x par jour	2	[23]	Permet d'améliorer la compliance au traitement en séquence
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 x 10 ⁶ , 2.5 x 10 ⁶ , 5 x 10 ³	3	[24]	Amélioration du taux d'éradication en thérapie de première intention
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg, 2x par jour	1	[7]	Réduction d'effets secondaires en relation avec le traitement
	Kefir	250 mL 2x par jour	3	[25]	
	<i>Bacillus clausii</i> (souches d'Enterogermina)	2 x 10 ⁹ de spores, 3x par jour	2	[26]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 et <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 x 10 ⁸ CFU de chaque souche, 2x par jour	2	[27,28]	-

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Maladie hépatique					
Encéphalopathie hépatique	Disaccharides non résorbables (lactulose)	45-90 g/par jour	1	[29]	-
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 x 10 ⁸ CFU 3x par jour	2	[30]	Prophylaxie primaire de l'encéphalopathie hépatique
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 x 10 ⁸ CFU 3x par jour	2	[31,32]	Prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique
	Yaourt avec <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobacteria, et <i>L. casei</i>	environ 300 g par jour	2	[33]	Amélioration d'une encéphalopathie hépatique minime
Stéatose hépatique non alcoolique	Yaourt (avec <i>Lactobacillus bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>) enrichi de <i>L. acidophilus</i> La5 et <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g par jour	3	[34]	Amélioration des aminotransférases
	Mixture of <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , and <i>L. bulgaricus</i> + fructo-oligosaccharides	Au minimum 10 ⁷ CFU 2x par jour	3	[35,36]	Amélioration des aminotransférases, ainsi que de HOMA-IR et du fibroscan
Stéatose hépatique non alcoolique	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	Un comprimé de 500 millions, 1x par jour	3	[37]	Amélioration des aminotransférases
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5'000 millions de bactéries vivantes 1x par jour	2	[38]	Amélioration des aminotransférases et le score d'activité histologique SHNA

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Syndrome de l'intestin irritable					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ CFU 1x par jour	3	[39]	Amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 milliards CFU 1x par jour	2	[40,41]	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ CFU 3x par jour	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, et <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 milliards de bactéries	2	[42]	Amélioration des scores du syndrome de l'intestin irritable, principalement en ce qui concerne la douleur et la fréquence des selles
	<i>Bacillus coagulans</i> et fructo-oligosaccharides	15 × 10 ⁷ , 3x par jour	2	[43]	Diminution de la douleur, amélioration de la constipation
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 [®] , <i>L. acidophilus</i> LA-5 [®] , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 milliards CFU, 2x par jour	3	[44]	Amélioration de la douleur abdominale et du ballonnement
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	2	[45]	Amélioration du score de la qualité de vie
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ CFU, 1x par jour	2	[46,47]	Amélioration de la perception globale des symptômes

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 dans du lait fermenté (avec <i>Streptococcus thermophilus</i> et <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ CFU, 2x par jour	2	[48,49]	Amélioration du score de qualité de vie dans le syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	3	[41,50]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2	[41,51]	–
	Fructo-oligosaccharides à chaîne courte	5 g/par jour	3	[52]	–
	Galacto-oligosaccharides	3.5 g/par jour	2	[53]	–
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ CFU, 1x par jour	3	[54]	–
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFUs/capsule, 1x par jour	3	[55]	–
Constipation fonctionnelle					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP), and <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2.5 × 10 ⁸ de cellules viables 1x par jour	3	[56]	Amélioration chez les personnes âgées en maison de retraite
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , CFU 2x par jour	3	[57]	Amélioration de la fréquence des selles par semaine
	Lactulose	20–40 g/jour	2	[58]	–

ADULTE						
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	Oligofructose		20 g/jour		3 [59]	–
	Fructo-oligosaccharide (FOS) et <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) et <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)		6 g (FOS) + 10 ⁸ –10 ⁹ CFU 1x par jour		3 [60]	–
Maladie diverticulaire non compliquée symptomatique						
	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	24 milliards de bactéries lyophilisées viables par jour	2	[61]		Amélioration de la symptomatologie dans la maladie diverticulaire non compliquée
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10 ⁹ CFU par jour	3	[62]		Amélioration de la symptomatologie dans la maladie diverticulaire non compliquée
Septicémie post opératoire après chirurgie gastro-intestinale électorale						
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , et <i>Bifidobacterium longum</i> 88	2.6 × 10 ¹⁴ CFU par jour	1	[63]		–
Lésion sur le grêle sur AINS						
	<i>Lactobacillus casei</i> souche Shirota	45 × 10 ⁸ à 63 × 10 ⁹ CFU, 1x par jour	3	[64]		Diminution de l'incidence et la sévérité de lésions du grêle associées à l'aspirine à faible dose
MICI—pouchite						

ADULTE						
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Traitement d'une pouchite active	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		900 milliards de bactéries par jour	2	[65]	–
Maintien de la rémission clinique	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		1800 milliards de bactéries par jour	1	[66]	–
MICI—colite ulcéreuse						
Induction de la rémission	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		1800 milliards de bactéries 2x par jour	3	[67]	–
Maintien de la rémission clinique	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		5 × 10 ¹⁰ de bactéries viables 2x par jour	2	[68,69]	–

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Intolérance au lactose—diminution de la symptomatologie associée					
	Yaourt avec des cultures vivantes de <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	Au moins 10 ⁸ CFU de chaque souche par gram du produit	1	[70]	–
Population saine—réduction de l'incidence de selles dures ou grumeleuses					
	<i>Lactobacillus casei</i> souche Shirota	6.5 × 10 ⁹ dans du lait fermenté, 1x par jour	3	[71]	–

AAD, antibiotic-associated diarrhea; CFU, colony-forming unit(s); HE, hepatic encephalopathy; HRQOL, Health-Related Quality of Life (score); IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; QOL, quality of life.

Tableau 9 Indications chez les enfants basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie. * Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

ENFANT					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Traitement d'une gastro-entérite aiguë	LGG	≥ 10 ¹⁰ CFU/jour (typiquement 5–7 jours)	1	[72,73]	Recommandations ESPGHAN/ESPID 2014; ESPGHAN Working Group on Probiotics. Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM 1-745	250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)	1	[72,74]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ to 4 × 10 ⁸ CFU (typiquement 5–7 jours)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire une recommandation (méthodologie)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 × 10 ⁹ CFU	3	[72,77]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (pas d'information spécifique quant aux souches étudiées)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3 × 10 ⁹ CFU, pendant 5 jours	3	[72,78]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>	3 × 10 ⁹ CFU de chaque organisme pendant 4 jours	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2 × 10 ¹⁰ CFU 2x par jour pendant 5 jours—uniquement d'effet dans la diarrhée RV	2	[72,80]	
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (seulement une étude randomisée contrôlée)
	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, and LMG-P 17500)	10 ⁹ CFU, 10 ⁹ CFU, 10 ⁹ CFU, et 5 × 10 ⁸ CFU	2	[72,82]	

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	<i>Bacillus mesentericus</i> et <i>Clostridium butyricum</i> et <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1 × 10 ⁷ CFU) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0 × 10 ⁷ CFU) et <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17 × 10 ⁸ CFU)	3	[72,83]	
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (une seule étude randomisée contrôlée, pas d'identification de la souche)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques	LGG	1–2 × 10 ¹⁰ CFU	1	[86,87]	ESPGHAN Working Group on Probiotics
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prévention de la diarrhée nosocomiale	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ CFU, 2x par jour	1	[12]	Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infections chez les enfants en garderie	LGG		1	[89–91]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients hospitalisés
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ CFU/jour pendant 3 mois	2	[92,93]	
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2	[94–96]	

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Prévention d'eczéma	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2	[97]	–
	(Probiotiques) Il n'existe pas encore d'indication claire quant aux probiotiques à utiliser.			[98,99]	WAO suggèrent d'utiliser les probiotiques dans les populations à risque afin de diminuer le risque d'eczéma
Prévention d'une entérocolite nécrasante	(Probiotiques) Pas d'indication claire de la part des sociétés scientifiques quant aux souches à recommander. Les souches suivantes se sont révélées inefficaces: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			[100,101]	Diminution du risque d'une entérocolite nécrasante et de mortalité chez les enfants avec un poids de < 1500 g à la naissance
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	[102]	–
Infection à <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (en deux doses pendant 2–4 semaines)	2	[103]	Diminution du risque d'effets secondaires et amélioration du taux d'éradication
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU par jour, pendant 14 jours	2	[104]	–
Traitement de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, pendant 21 jours	1	[105–110]	Diminution des pleurs (principalement documentée chez les enfants allaités). Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
Prévention de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, jusqu'à l'âge de 3 mois	1	[111]	–
Douleurs abdominales liées aux maladies	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ CFU, 2x par jour	1	[112]	Méta-analyse d'études randomisées contrôlées

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
gastro-intestinales fonctionnelles	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 sachet (1x par jour chez les enfants de 4–11 ans ; 2x par jour chez les enfants de 12– 18 ans)	3	[113]	–
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU/jour pendant 4 semaines	1	[114,115]	–
Induction de la rémission dans la colite ulcéreuse	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	[116,117]	ESPGHAN/ECCO: l'évidence très limitée à disposition suggère que les probiotiques peuvent conférer un effet bénéfique quand ajoutés aux thérapies standards
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	4 à 9 × 10 ¹¹ CFU, 2x par jour	2	[118,119]	–

AAD, antibiotic-associated diarrhea; CFU, colony-forming unit(s) ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPID, European Society for Paediatric Infectious Diseases; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG ; NEC, necrotizing enterocolitis; RCT, randomized controlled trial.

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

Bien qu'agir sur le microbiote pour améliorer la santé soit une piste prometteuse, l'efficacité des probiotiques n'a été établie scientifiquement que dans peu de situations. Les médecins généralistes sont confrontés à l'engouement du public, des laboratoires et au manque de clarté des statuts et recommandations des probiotiques. L'objectif de cette recherche était de mener une enquête de pratique afin de mieux cerner les habitudes des médecins généralistes en Limousin quant à leur utilisation des probiotiques (prescription, connaissances, freins et formation). **Méthode:** 154 médecins généralistes en Limousin ont répondu à un questionnaire informatisé (16 items). **Résultats:** 85% des médecins généralistes en Limousin prescrivent des probiotiques dont 48% une à plusieurs fois par semaine et 81% spontanément. Les principaux motifs de prescription sont les diarrhées post antibiotiques (92%), le syndrome de l'intestin irritable (73%), les affections gynécologiques (54%), les gastroentérites (51%), la prévention de la flore intestinale (51%), les diarrhées du nourrisson (51%) et la stimulation du système immunitaire (41%). Les freins à la prescription sont le coût du traitement (56%), le manque de connaissance (36.4%) et le manque de recommandations (33%). Si 78% sont à l'aise avec les indications des probiotiques et 69% avec leur posologie, 61% ne le sont pas avec leurs contre-indications et effets secondaires (63%). Seuls 21% ont reçu une formation spécifique et 79% sont demandeurs de formation complémentaire. **Conclusion:** Cette étude précise les habitudes et difficultés des médecins généralistes en Limousin, largement prescripteurs, concernant leur utilisation des probiotiques.

DISCIPLINE : Médecine Générale. MOTS-CLÉS : probiotiques, médecins généralistes, Limousin, enquête de pratique, prescription, freins, connaissances, formation.

ABSTRACT Although acting on the microbiota to improve health is a promising avenue, the effectiveness of probiotics has only been scientifically established in a few situations. General practitioners are faced with the enthusiasm of the public, laboratories and the lack of clarity in the status and recommendations of probiotics. The objective of this research was to conduct a practice survey in order to better understand the habits of general practitioners in Limousin, France with regard to their use of probiotics (prescription, knowledge, obstacles and training). **Method:** 154 general practitioners in Limousin responded to a computerized questionnaire (16 items). **Results:** 85% of general practitioners in Limousin prescribe probiotics, including 48% once to several times a week and 81% spontaneously. The main reasons for prescription are post-antibiotics diarrhea (92%), irritable bowel syndrome (73%), gynecological conditions (54%), gastroenteritis (51%), prevention of intestinal flora (51%), infant diarrhea (51%) and stimulation of the immune system (41%). The barriers to prescription are the cost of treatment (56%), lack of knowledge (36.4%) and lack of recommendations (33%). While 78% are comfortable with the indications for probiotics and 69% with their dosage, 61% are not comfortable with their contraindications and side effects (63%). Only 21% have received specific training and 79% are seeking additional training. **Conclusion:** This study specifies the habits and difficulties of general practitioners in Limousin, who are largely prescribers, concerning their use of probiotics.

DISCIPLINE : General Medicine / KEYWORDS : probiotics, general practitioners, Limousin, France, practice survey, prescription, obstacles, knowledge, training.

