Probiotiques : la représentation des médecins généralistes du Puy-de-Dôme : analyse qualitative par entretiens individuels

Laetitia Guillemin

▶ **To cite this version:**

Laetitia Guillemin. Probiotiques : la représentation des médecins généralistes du Puy-de-Dôme : analyse qualitative par entretiens individuels. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02102216

HAL Id: dumas-02102216

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02102216

Submitted on 17 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

Année 2018

UNIVERSITE DE CLERMONT FERRAND
UFR DE MEDECINE

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GUILLEMIN Laetitia

Soutenue publiquement à la faculté de médecine de Clermont-Ferrand le 20/12/2018

Probiotiques: la représentation des médecins généralistes du Puy de Dôme.

Analyse qualitative par entretiens individuels

Composition du jury :

-Président : Mr DAPOIGNY Michel, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales, Gastro-Entérologie

-Membres :

Mr BOIRIE Yves, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales, Nutrition Humaine

Mr CLEMENT Gilles, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales, Médecine Générale

Mr SCANZI Julien, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Gastro-Entérologie

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

◇◇◇◇◇

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie

M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire

M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS :

- A mon directeur de thèse : Dr CLEMENT : Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.
- Au président du jury: Pr DAPOIGNY: Merci de m'avoir reçue, conseillée et encouragée lors des balbutiements de cette thèse. Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.
- Aux membres du jury : Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de prendre part à ce jury, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

- A mon généraliste d'enfance, Dr GARRIGUE, qui m'a transmis sa vocation. Merci .
- A mes professeurs : Dr De Rosa, Dr Nicolescu, Dr Makarawiez, Dr Bardy, Dr Desrayaud, Dr Armand, Dr Esperac, Dr Forest, Dr Maisonneuve, Dr Robin, Dr Dadet, Dr Cheradame, Dr Bernet, Dr Nicollin, Dr Roche, Dr Monghal: Merci pour ce que vous m'avez apprit, votre temps, votre disponibilité, vos conseils…

- A ma belette en or et à mon conjoint : Merci, merci pour tout.
- A ma famille et belle-famille : Merci de votre soutien et votre confiance.

- A mes amis et mes co-internes: Sabine, Lara, Jean-Michel, Sofie, Justine, JB, Josselin, Alix, Magali, Dorothée, Camille, Zoé, Mélanie, Aude, Noélie, Linh nam, Laurianne, Johanna, Marie, Cécile, Laetitia H, Claire, Cécile, JB, Mariana, Maylis, Juliette, Pauline, Lory, Joris, Shaam, PH, FX, Clémentine, Léonie, Charline, Clarisse…

- A toutes les infirmières, secrétaires, aides soignantes, techniciennes de surface, patient ressources … : Nathalie, Annick et Ghislaine, les Martines, Céline, Nathalie, Babeth, Swezik, Lorie, Joelle, Myriam… et tous ceux que j'oublie.

- Aux patients, de Bourgogne ou d'Auvergne, qui m'ont tous, à leur manière, enseigné la médecine. Merci à vous.

« Primum, non nocere »

Hippocrate

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugace,

l'expérience trompeuse, le jugement difficile »

Hippocrate

TABLE DES MATIERES:

Liste des abréviations …… 12

Lexique …… 13

1ere partie : REALISATION DE L'ANALYSE QUALITATIVE

INTRODUCTION …… 15

METHODE …… 16

RESULTATS
1. Description de l'échantillon …….. 21
2. Codage:

2.A. Thèmes de la grille d'entretien:

a. Représentation des probiotiques …….. 21
b. Indications de prescription …….. 24
c. Prescription …… 25
d. Sources de connaissance …… 31
e. Patients demandeurs? …… 34
f . Craintes et bénéfices attendus …….. 36

2.B. Les thèmes abordés par les médecins:

a. Relations avec les laboratoires pharmaceutiques …… 41
b. « Domaine » du pharmacien ou du patient …… 43
c. Produit « naturel » ……..…….. 44
d. Prescriptions par les spécialistes …… 45
e. Prix …… 46
f. AUGMENTIN+ ULTRALEVURE …….. 47
g. Expériences personnelles …… 48
h. Les probiotiques: une question récente ? …….. 50
i. L'avenir des probiotiques …… 50
j. Les prébiotiques et l'alimentation …….. 51
k. L'appellation « complément alimentaire » …….. 53

DISCUSSION ……54

2e partie: CONNAISSANCES ACTUELLES DES MICROBIOTES ET DES PROBIOTIQUES

1. Les microbiotes ..…… 57

2. Les probiotiques

2. a. Définition …….. 68

2. b. Historique …… 69

2. c. Modes d'action …… 71

2. d. Effets indésirables …… 72

2. e. Législation …….. 74

2. f. Ventes de probiotiques en France …….. 76

2. g. Les probiotiques alimentaires ……..… 76

3. Le rôle potentiel d'une dysbiose dans certaines pathologies…… 77

3. A. Pathologies digestives

a. Gastro-entérite aiguë …… 78

b. Prévention de la diarrhée …….. 80

c. La diarrhée associée aux antibiotiques …….. 80

d. Prévention du Clostridium Difficile …….. 82

e. Le Syndrome de l'intestin irritable …… 84

f. Les maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin …….. 88

g. Pathologies où l'implication d'une dysbiose est au stade de recherche … 90

h. TABLEAU DE SYNTHESE …… 92

3. B. Gynécologie

a. Vaginite …… 93

b. Pathologies où l'implication d'une dysbiose est au stade de recherche .. 95

c. TABLEAU DE SYNTHESE ……97

3.C. Métaboliques

a.Obésité …….. 98

b. Diabètes …… 101

3.D. Atopies……..103

a. Dermatite atopique …… 104

b. Asthme …… 106

c. Allergies alimentaires ……106

3.E. Neuro-psychiatriques ……107

3.F. Bio-marqueurs biologiques ……..…… 109

CONCLUSION …… 110

Bibliographie …….. 112

Annexe 1 …….. 126

Annexe 2 Liste des Probiotiques, non exhaustive …… 127

Annexe 3 Fiche de synthèse ……..129

Annexe 4 Tableau d'échantillonnage ……130

ABREVIATION

AESA: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AGCC: Acides Gras à Chaines Courtes.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

DGCCRF: Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des Fraudes.

DIU : Diplôme Inter universitaire

ESPGHAN: Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique.

FAO: Food and Agriculture Organisation of US = Organisation de la nourriture et de l'agriculture des Etats Unis.

GFHGNP: Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques.

GRAS: Generally Regarded As Safe

INRA: Institut National de la Recherche Agronomique

INVS: Institut National de Veille Sanitaire

LGG: *Lactobacillius rhamnosus GG*

LPS : lipopolysaccharides

MICI: Maladie Inflammatoire chronique de l'Intestin.

NST: nombre de sujets à traiter

OMS: Organisation mondiale de la Santé

PAC: Port-à-cathéter

QPS: Qualified Presumption of Safety.

SNFGE: Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TMF: Transplantation de matière fécale

UFC: unités formant colonies

WGO: World Gastroenterology Organisation

LEXIQUE

Axénique: Animal, dont le tube digestif ne contient aucun micro-organisme. Il sont nés par césarienne puis élevés à l'abri de toute contamination microbienne.

Commensalisme: Interaction durable entre deux espèces différentes dans laquelle un seul des acteurs tire bénéfice de l'association sans que l'autre en soit affecté.

Dysbiose: Modification qualitative et/ou quantitative de la composition du microbiote.

Entérotype: Groupe de composition bactérienne intestinale spécifique.

Epigénétique: Facteurs non codés par la séquence d'ADN qui régule l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression (par méthylations..), permettant une lecture différente d'un même code génétique.

Eubiose : Etat normal, équilibré du microbiote.

Homéostasie: Caractéristique d'un écosystème conservant un état d'équilibre.

Métagénomique: méthode d'étude de l'ensemble des génomes des populations de micro-organismes d'un échantillon donné, reposant sur le séquençage à haut débit de l'ensemble de l'ADN, sans distinction entre les organismes.

Métabiotique: Principe actif produit par les bactéries probiotiques et potentiellement utilisé comme médicament. (ex de l'amicoumacin A, produite par le Bacillus subtils).

Microbiome: Génome global des microbes formant un microbiote donné

Microbiote: Communauté microbienne (bactéries, champignons, virus…) colonisant un site.

Prébiotique : Substrat alimentaire pour les bactéries endogènes, conférant à l'hôte un bénéfice pour sa santé via une modulation de son microbiote.

Probiotique: micro-organismes vivants (bactéries, levures) qui exercent, si administrés en quantité suffisante, un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

Protozoaire : micro-organisme eucaryote unicellulaire

Symbiotique: association de prébiotique(s)+probiotique(s)

Symbiose: association intime et durable entre au moins deux organismes.

Translocation bactérienne: passage systémique de bactéries viables à partir du tube digestif vers des organes situés à distance.

1ere partie: REALISATION DE L'ANALYSE QUALITATIVE

INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse fait suite à des demandes de patients, lors de consultations de médecine générale, du bénéfice des probiotiques.

Contexte :

Le thème des probiotiques est d'intérêt croissant dans la littérature ces vingt dernières années. En parallèle, l'offre des probiotiques sur le marché est en pleine expansion. Face à la médiatisation (publicités, livres (1), reportages télévisuels..), certains patients s'interrogent sur leurs bénéfices. Ils attendent parfois de leur généraliste des informations supplémentaires sur ces produits. Comme il s'agit sur le plan scientifique d'un sujet encore sur le terrain de la recherche, il peut être difficile de répondre à ces questions. Pourtant cette connaissance des micro-organismes potentiellement bénéfiques pour la santé de l'hôte n'est pas une nouveauté. L'humain les connait de manière empirique depuis des millénaires, par l'invention du pain au levain, de la bière puis du yaourt…(2) La notion de probiotique est apparu dans les années 60 (2) dans les laboratoires de recherche. Les premières commercialisations ont suivi rapidement (début de commercialisation de ULTRALEVURE en 1962). (3) Néanmoins, l'augmentation exponentielle du nombre de produits probiotiques est récente, depuis ces 10-15 dernières années. Les pharmacies développent des activités de conseil et de délivrance de ces produits afin de cibler le produit le mieux adapté au patient (4). De plus, les sites internet « de conseil » de type forum, associés à la vente libre des produits hors des officines, rend leur accès très aisé pour un patient cherchant à s'en procurer.

Actuellement, la formation à la faculté de médecine n'inclut pas de cours concernant le microbiote intestinal. (5) La pratique actuelle de la médecine, dite basée sur des preuves (= des protocoles et des référentiels), nous incite à nous questionner afin d'avoir des réponses solides à apporter aux patients.

L'inconnu :

Ce sujet de thèse a rarement été exploré du point de vue du médecin généraliste. Le catalogue SUDOC regroupant l'ensemble des thèses produites en France retrouve de nombreuses thèses de sciences ou de pharmacie mais peu de médecine générale. Les prescriptions par les médecins généralistes sont considérées comme marginales (5), mais les ventes sont en hausse. (4) Les pharmaciens sont-ils les seuls à recommander ces produits? Les patients les achètent-ils sans recommandation médicale?

Objectifs:

Cette thèse a pour objectif d'interroger des généralistes du Puy de Dôme afin de recueillir leurs représentations de ces produits. Le but n'est pas de juger les pratiques mais de faire un constat factuel afin d'en tirer éventuellement des enseignements.

Dans un second temps, afin de faire le point sur les connaissances scientifiques actuelles sur ce sujet, nous évoquerons les diverses maladies pour lesquelles le microbiote semble avoir une influence, les études des probiotiques testés et les recommandations existantes. Cette bibliographie est résumée dans une fiche de synthèse (annexe 3).

METHODE

Définitions:

Probiotiques (définition de OMS 2002) : micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité adéquate, produit un bénéfice pour la santé de l'hôte. Etymologiquement, le terme probiotique est issu du grec « pros » et « bios » signifiant « pour la vie ».

Représentation: (définition dictionnaire Larousse) : Perception, image mentale, etc., dont le contenu se rapporte à un objet, à une situation, etc., du monde dans lequel vit le sujet.

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude qualitative sous forme d'entretiens individuels semi-directifs auprès de médecins généralistes du Puy de Dôme. La recherche qualitative est appropriée lorsqu'il s'agit d'observer des phénomènes subjectifs. Il ne s'agit pas de quantifier des valeurs ni d'obtenir un résultat statistique mais de décrire un phénomène complexe, humain et social, de comprendre et d'en expliquer l'impact sur les façons de faire et de penser des populations. (6) Le dialogue permet d'appréhender la complexité des expériences personnelles et donne à l'investigateur des éléments et des propositions qu'il n'aurait pas envisagés.

2. Définition de l'échantillon:

Population de l'étude :

L'objectif dans une étude qualitative n'est pas de constituer un échantillon statistiquement représentatif de la population mais d'avoir une variabilité d'individus ayant chacun une expérience et des caractéristiques propres. La population de cet échantillon a été sélectionnée afin de représenter la plus grande diversité possible.

Critère d'éligibilité :

-Médecin généraliste thèsé travaillant au moins partiellement en libéral.

-Médecin généraliste non thèsé mais ayant réalisé un stage de médecine générale en autonomie ou ayant effectué des remplacements de médecine générale.

Critère de non-inclusion :

-Médecin retraité.

-Médecin généraliste exerçant exclusivement comme salarié.

-Médecin non thèsé n'ayant ni remplacé ni effectué de stage en autonomie chez un généraliste.

Critères de diversités de l'échantillonnage :

(tableau d'échantillonnage en annexe 4)

- Médecin généraliste, thèsé ou non
- Homme/Femme
- différents âge (< 35ans; 35 -50 ans, > 50 ans)
- différentes ancienneté d'exercice (< 10 ans , 10- 20 ans, > 20 ans)
- différents lieux d'exercice : rural/ urbain/ semi-rural/ mixte
- exercice seul ou en groupe
- médecin prescrivant des probiotiques : souvent/ parfois/ jamais
- reçoit des visiteurs médicaux : oui/non
- Maitre de stage universitaire: oui/ non

Le recrutement des médecins thèsés s'est fait par l'annuaire téléphonique professionnel Pages Jaunes rubrique « médecins généralistes » du Puy de dôme puis par effet boule de neige. Des connaissances ont également été contactées. La prise de contact s'est faite par téléphone. Après une explication du sujet de thèse, les médecins ont accepté ou non de participer. L'inclusion des médecins s'est fait en respectant les critères de diversité, dans l'objectif d'inclure des médecins de toutes les catégories possibles. 21 médecins correspondant aux critères d'inclusion ont été contactés. Un médecin a été exclut (salarié à SOS médecin). Refus de participer de la part de 8 médecins: les raisons évoquées ont été le manque de temps (5 médecins), la méconnaissance du sujet (1) et le refus de donner suite (2).

Le recrutement des internes et des remplaçants non thèses s'est fait par le bouche à oreille et grâce à une annonce sur les groupes Facebook du SARHA (syndicat des internes généralistes Auvergnats) et des internes de médecines d'Auvergne. Tous les jeunes médecins acceptant de participer ont été inclus.

Le nombre d'entretiens nécessaire à l'obtention de la saturation des données (définie par l'absence d'apparition de nouvelles idées lors des entretiens) a été de 17. Cela a été confirmé par deux entretiens supplémentaires.

3. Les données

Mode de recueil

Technique par entretien individuel semi-directif en face à face soit au cabinet des médecins (14 médecins), soit hors cabinet (5 médecins).

Ils se sont déroulés en deux temps :

- Présentation de l'investigatrice, de l'étude et du déroulé de l'entretien.
- Entretien à proprement parler suivant un canevas composé de 7 questions principales et quelques questions de relance. Les questions sont ouvertes. L'entretien est prévu pour durer 10 à 15 minutes. (annexe 1)

La grille d'entretien a été évolutive. Le questionnaire a été initialement testé sur des médecins parmi mes connaissances (lors des 4 premiers entretiens) puis le canevas est resté identique jusqu'à la fin de l'étude. Les entretiens ont été réalisés par la même personne. Les questions ont été posées de manière la plus neutre possible.

Analyse des données :

Les entretiens ont été enregistrés, après obtention de l'accord des médecins généralistes interrogés. Seul un entretien a été noté de manière manuscrite, sur refus du médecin d'être enregistré. La retranscription écrite des verbatims a été faite par la personne ayant réalisé l'entretien, dans un fichier Pages, puis l'analyse a été réalisée grâce à un tableur de type Excel. La retranscription a été faite à l'identique en respectant le langage parfois hésitant ou familier. Les expressions non verbales ont été rapportées entre parenthèses si elles semblaient pertinentes. L'anonymisation des entretiens a été faite en retirant les données personnelles et géographiques. Les médecins interrogés sont identifiés par le numéro de leur entretien, dans l'ordre dans lequel ils ont été interrogés. Dans les retranscriptions des verbatims, les propos de l'enquêteur ont été identifiés en *italique.*

> L'approche inductive générale:

Les données ont été analysées selon une approche inductive générale (7). Cela consiste à lire le verbatim afin d'identifier des unités de sens. Ces unités de sens sont ensuite mises en lien pour faire émerger des catégories. Une seconde lecture des Verbatims permet d'enrichir ces catégories jusqu'à obtenir une densité satisfaisante. Au sein de ces catégories sont recherchées des sous catégories, relevant les avis divergents, contradictoires voire de nouvelles perspectives. Ont été gardées les idées principales, les plus fréquentes et les plus chargées de sens.

> L'encodage

Il a été réalisé à deux niveaux : un codage par lecture de l'ensemble des verbatim, selon la grille de questions, permettant de définir des unités de signification principales (= 1ère partie des résultats).

Puis un deuxième codage thématique avec regroupement des unités de signification de thèmes abordés spontanément par les médecins au cours des entretiens (=2e partie des résultats).

Il n'y a pas eu de triangulation des méthodes car les réponses présentaient peu de subjectivité.

Sécurité des données

Conformément à ce qui a été annoncé aux médecins interrogés, aucunes données personnelles ni données concernant l'activité de soins n'apparaissent dans l'analyse. Les verbatim ne sont pas publiés dans leur intégralité et les enregistrements des entretiens ont été détruits après retranscription. Les accords de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et du Comité de Protection de Personnes (CPP) n'ont pas été nécessaires pour cette thèse.

1. Description de l'échantillon

Les entretiens ont eu lieu entre janvier et juin 2018. 19 médecins ont été interrogés. Les entretiens ont duré entre 5 et 35 minutes, avec une moyenne de 15 minutes.

Les âges des médecins participants variaient de 28 à 60 ans (8 de < 35 ans; 2 de 35-50 ans, 9 de > 50 ans). Avec 11 femmes et 8 hommes. Les catégories étaient diverses: 3 internes, 5 remplaçants, 11 médecins libéraux thèsés (dont 9 installés depuis > 20 ans, 2 installés depuis < 10 ans). 3 des médecins sont maitres de stage universitaires. Les modes d'exercice étaient variés : urbains 9, semi-urbain et mixtes : 8, rural 2. Exceptionnellement, un médecin du Cantal a été inclus. Parmi les médecins installés, 7 exercent en groupe et 3 seuls.

Lors de la premier interrogation concernant leurs habitudes de prescription, 2 médecins disaient ne jamais prescrire de probiotiques, 12 parfois et 5 souvent.

7 médecins ne reçoivent pas ou très rarement les visiteurs médicaux. 12 les reçoivent au moins occasionnellement. (cf tableau échantillonnage en annexe 2)

2. Codage

2. A. Thèmes de la grille d'entretien

a. **Représentation des probiotiques**

Les représentations des probiotiques des médecins généralistes sont variées :

Evocation d'un domaine scientifique peu connu

Plusieurs médecins évoquent leur manque de connaissances fiables concernant ces produits. Comme l'évoque M1 « Je n'ai pas beaucoup de représentation des probiotiques, très peu, parce que dans nos études j'ai l'impression qu'on ne nous en a jamais parlés. Donc pour moi si on ne nous en a jamais parlés c'est que c'est pas important. » Le médecin M6 est d'ailleurs gêné d'en parler car il ne se considère pas comme un « expert des probiotiques ». Ce flou scientifique qui entoure ces produits

est un élément gênant pour les médecins, comme l'évoque M19 « Ben on est bien embêté parce que je n'ai pas de référentiel sur lequel m'appuyer. »

Domaine de l'inconnu pour certains médecins

Plusieurs médecins sont gênés par cette question, ne sachant pas trop comme y répondre : M7 « Les probiotiques, je ne sais même pas quelle définition en donner, pour éliminer les effets secondaires des antibiotiques? » ; M10 « Rien… mais alors rien du tout, je sais pas … les patients connaissement bien mais moi pas du tout » ; M19 « Je t'avoue que j'ai aucune expérience là dessus. »

Crainte de mésutiliser ces produits par manque de connaissances

Plusieurs réponses concernant le fait de manipuler des produits mal connus sont recensées : M8 « C'est certainement quelque-chose de prometteur mais pour le moment je pense que l'on ne sait pas trop ce qu'on fait finalement. » ; « ça manque de données. » ; M16 « C'est pas négatif, plutôt c'est mal connu et un peu un peu mesutilisé ou en a tous utilisé dans des indications où c'est pas très efficace. Pour moi ça reste un flou. »

Description factuelle de l'action du probiotique sur la flore digestive

Plusieurs médecins ont donné leur définition du produit comme représentation des probiotiques. Comme le dit M12 « Ca m'évoque la flore intestinale (….) pour moi probiotique ça m'évoque le flore intestinale mais aussi les troubles intestinaux. ». De même pour M17 « Médicament complémentaire dans les diarrhées et puis en post antibio, pour refaire la flore quoi. »

Les probiotiques évoquent en premier lieu aux médecins une action sur le plan digestif : M9 « C'est des médicaments ou des compléments alimentaires qui permettent une meilleure digestion. »

Un médecin a expliqué le fonctionnement du microbiote intestinal et ses actions, afin de définir sa représentation du microbiote : M5 « Les bactéries c'est la vie. », « Ils bougent, ils communiquent et ils travaillent dans l'intestin, ce sont eux qui font tout. L'intestin tout ce qu'il fait c'est le péristaltisme et il évacue les déchets et c'est

tout, c'est les bactéries qui font tout le reste (…) et si on les tue ça ne fonctionne plus correctement … »

Spontanément les probiotiques évoqués sont ceux à visée digestive, pour la diarrhée due aux antibiotiques et les troubles intestinaux fonctionnels.
Un seul médecin a évoqué les probiotiques à usage gynécologique.

L'ULTRALEVURE

Deux médecins ont comme représentation des probiotiques l'un des plus ancien produit mis sur le marché. Comme l'évoque spontanément M16 « Bah, ça me fait penser à bactéries, l' ULTRALEVURE, pour le coup c'est ça oui. »

Vision positive des probiotiques

Certains médecins ont une vision positive des probiotiques. Comme le définit M3 c'est pour elle un « Facilitateur au niveau de la digestion, respect de l'équilibre que ce soit l'équilibre de la flore vaginale, équilibre de la flore intestinale et j'avoue que les patient apprécient beaucoup. »
M14 le résume succinctement : « Alors les probiotiques moi je suis très pour. »

Considéré comme un traitement délivré « à la demande de patient »

Fréquemment au cours des entretien reviendra cette notion de « demande des patients ». M15 l'évoque d'emblée : « Quand on me dit probiotiques, ça me fait penser à une prescription, **à une demande de patient surtout**, qui arrivent en consultation et qui sont sous antibiotiques en systématique ou qu'on met sous antibiotiques et qui viennent t'en demander … »

Le probiotique n'est pas toujours reconnu comme tel

Certains produits probiotiques utilisés par certains médecins ne sont pas toujours reconnu comme des micro-organismes vivants, que ce soit pour ceux à visée digestive, comme CARBOLEVURE et l'ULTRALEVURE (M12) ou gynécologique

(M15 « Les probiotiques en ovule oui on utilise ces choses là mais c'est vrai qu'on n'a plus la notion que c'est des probiotiques. »)

M19 souligne: « Bon c'est vrai qu'on a donné des probiotiques pendant des années sans le savoir, on était un peu les Monsieur Jourdain de l'histoire, on faisait de la prose sans le savoir. »

b. **Indications de prescription**

Les indications qui suivent ont été évoquées spontanément ou après relance à l'aide de questions ouvertes. Chaque participant n'a donc pas forcément évoqué chacune de ses indications de prescription, le recueil n'étant pas exhaustif.

A VISEE DIGESTIVE :

-chez l'adulte:

-Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques : 11 fois évoquée.

-Colopathie fonctionnelle : 9 fois évoquée.

-Prise en charge de la diarrhée post antibiotique: : 4 fois évoquée.

-Diarrhée chronique: 2 fois évoquée

-Symptômes digestifs fonctionnels non étiquetés : 2 fois évoqués

-Sigmoidite: 1 fois évoquée

-Obésité : 1 fois évoquée

-Chez l'enfant :

-Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques: 1 médecin dit en prescrire systématiquement.

-Diarrhée aiguë des jeunes enfants : 1 médecin dit en prescrire systématiquement.

-Colite du nourrisson: 1 fois évoquée.

Le cas spécifique des enfants n'a pas été mentionné par tous les répondants.

A VISEE GYNECOLOGIQUE:

- Associé au traitement des mycoses ou mycose à répétition : 6 fois évoqué
- Vulvovaginite périménopause /sécheresse vaginale: 4 fois évoquée

- Prévention des mycoses associées aux antibiotiques : 2 fois évoquée
- Vaginose de la jeune femme : 2 fois évoquée
- Vaginites à répétition: 2 fois évoquées

A VISEEE UROLOGIQUE:

-Infection urinaire à répétition: 3

-Cystite interstitielle: « pseudo-cystite »: 1

UNIQUEMENT A LA DEMANDE DU PATIENT:

Cette prescription est faite quelque soit l'indication ou sous certaines conditions, comme le décrit M10 : « J'accepte d'en donner aux gens pour la gastro entérite non mais pour la diarrhée sous antibiotique oui, **pour faire plaisir** aux gens. »

DANS TOUTES LES INDICATIONS PREVUES PAR UN LABORATOIRE :

M14 lui se fie aux indications données par un des laboratoires produisant des probiotiques : « Alors je ne m'embête pas, on a un joli tableau de chez PileJe

- Et vous les prescrivez dans tous ces cas? même pour les voyages, même pour…

- Oui, si les gens sont d'accord bien sûr. »

c. **Prescription**

> Réaction à la lecture de la liste:

- Etonnement de la longueur de la liste: Trois médecins ont été surpris par le nombre de produits sur le marché.

- Connaissances hétérogènes: Cinq médecins me disent connaitre 4 à 5 noms de cette liste, un médecin une dizaine et 2 médecins la quasi totalité (ex : M9 « je les connais presque tous »)

- Pas de réaction de la part du reste des médecins interrogés

> Connaissance des probiotiques de la liste; habitudes de prescription:

A VISEE DIGESTIVE, Chez l'adulte :

Les produits les plus anciens sont les mieux connus et les plus utilisés. Une petite partie des médecins, notamment deux médecins ayant un DIU de micronutrition, privilégie les probiotiques les plus récents. Les probiotiques à visées digestives les plus fréquemment évoqués comme connus et prescrit sont L'ULTRALEVURE, le PROBIOLOG, le LACTEOL, le CARBOLEVURE. Les probiotiques les plus récents sont beaucoup moins évoqués. M6 mentionne « J'en prescris certains (CARBOLEVURE, PROBIOLOG, ULTRALEVURE) mais il y en a d'autres que je ne connais pas du tout (LACTIBIANE, PROBIOVANCE). »

Trois médecins évoquent en premier lieu des gammes de laboratoires plus récents (gamme PileJe, Mayoly Spindler, Nutergia …). Comme le dit M12 « Alors moi c'est surtout la gamme LACTIBIANE. Après je mets parfois ULTRALEVURE ou les probiotiques de type LACTIBIANE après les antibiotiques, ça dépend. »

M9 lui a le souvenir de l'historique des probiotiques: « le LACTEOL c'est le plus ancien, on en prescrivait il y a 20 ans, 25 ans, maintenant on en prescrit presque plus, BACILOR c'était très bien (…) » ; « il y'a ceux qui marchaient jusqu'à présent, c'est le PROBIOLOG, mais maintenant il y a des tas de nouveaux, hein, des nouveaux qui sont beaucoup plus efficaces, moi je prescris beaucoup ALFLOREX, et c'est tout nouveau (…) J'ai pas d'expérience là pour l'instant. C'est une amélioration du PROBIOLOG »

Certains médecins connaissent la majorité des produits, sans toutefois les utiliser tous, comme M15: « sur la visée digestive, on les connait quasiment tous »

M5 connait certains produits du fait de la proximité géographique de la production : « BACILOR car c'est fait dans le CANTAL et les médecins du CANTAL me disaient « prescris ça c'est fait chez nous ».»

A VISEE DIGESTIVE, Chez l'enfant ou le nourrisson :

Certains connaissent des probiotiques pédiatriques sans les prescrire : comme l'exprime M12 « Quand j'étais en pédia j'ai entendu parler … attend… c'était surtout BIOGAIA, mais j'en mets pas trop. » D'autres les connaissent et les prescrivent : Comme M13 « le Bacilor et Carbolevure, je préconise habituellement, dans les diarrhées aiguës des tout-petits. » ou encore M17 « Pour les bébés ULTRABABY ouais. »

D'autres n'en prescrivent jamais, par manque de certitude d'efficacité, par méconnaissances des produits présents sur le marché ou par manque d'occasion : Comme M6 « Je ne vois pas de nourrisson au cabinet donc je n'en donne pas aux nourrissons. »

A VISEE GYNECOLOGIQUE

Les probiotiques gynécologiques les plus évoqués sont le TROPHIGIL, le GYNOPHILUS et le LACTIBIANE.

-Connaissance assez homogène des produits, prescriptions hétérogènes:

Lorsqu'on évoque le sujet, la majorité des médecins évoquent leur connaissance des produits et leurs prescriptions. Les habitudes sont variées selon les médecins et **dépendent parfois des retours fait par les patientes**. Comme l'exprime M5 « GYNOPHYLIUS pour les femmes suite à les mycoses ou des infections urinaires à répétitions …euh… HYDRALIN FLORE, il y a des patientes qui me le demandent, elles savent que c'est un peu plus cher que la moyenne, tu sais, mais elles disent que c'est plus efficace. » ; M6 « le TROPHIGIL ça j'en donne parfois. »

M9 raconte l'évolution des prescriptions ces dernières années. Ses prescriptions évoluent en fonction des nouvelles avancées scientifiques : « Ceux à visée gynécologiques j'en prescris par ce que je pense que c'est très bien. Le plus ancien c'est TROPHIGIL en ovule et on en a prescrit pendant des 10aines d'années, (…) mais je pense que le FEMIBION intime là il est pas mal, les gens à qui j'en ai

prescrit sont contents, les autres j'ai pas d'expérience, MEDIGYNE, LACTIBIANE, je sais que ça existe mais je n'ai pas d'expérience. »

Certains médecins se fient à la **fiabilité du laboratoire** les produisant afin de savoir lesquels prescrire, comme M12 « LACTIBIANE CND et les LERO je pense que c'est un bon labo ».

-Méconnaissance des produits par 2 médecins :
Comme le reconnait M10 « A visée gynécologique… alors là je suis une quiche en gynéco donc … (souffle) »

A VISEE URINAIRE :

La majorité des médecin ne prescrivent pas de probiotique à visée urinaire.
Soit par méconnaissance des produits comme le disent M9 « J**e n'ai pas d'expérience avec les probiotiques à visée urinaire »,** soit par conviction de leur inefficacité : **M10 « A visée urinaire c'est de la daube »**
Sauf 2 médecins, M12 : « LACTIBIANE CND et les LERO » et M14 : « **LERO pour la gynéco et FEMINABIANE ».**
M19 utilise d'autres produits : ni allopathiques ni probiotiques : « ça j'en fais pas des probiotiques à visée urinaire, là je fais de l'homéopathie, le sérum anticolibacillaire.»

> Fréquence de prescription

Comme les indications et les manières de faire sont nombreuses, les réponses des médecins ont été analysées selon le produit le plus fréquemment prescrit par chaque médecin. On trouve par exemple dans la catégorie « FREQUENTS » des médecins prescrivant fréquemment des probiotiques à visée digestive mais rarement des probiotiques à visée vaginale.

PRESCRIPTION RARE : 8 médecins

Comme l'exprime M1 : « Alors **ça peut m'arriver mais de manière très rare**, et souvent c'est **à la demande du patient**. Je vais lui prescrire des antibiotiques il me

dit « Ah docteur ça va me faire une mycose vaginale » et je vais lui mettre un probiotique, mais **sinon de moi même c'est quasiment jamais »**

De même M4 raconte : « **Si le patient me dit qu'il a déjà eu des antibio et qu'il a eu des diarrhée** dans ce cas là je le prescris sinon j'en prescris pas » ; « Une (prescription) par mois c'est déjà pas mal et après pour les mycoses euh ça doit être encore moins"

Certains médecins l'utilisent **en dernier recours**, après échec de toutes les autres thérapeutiques, comme l'explique M5 « (pour les vaginites à répétitions) Je vais déjà prescrire des choses sans probiotique, plutôt des choses qui agissent sur la sécheresse, avec des vitamines, du Calendula, du MUCOGYNE. »

Ou seulement **si les patients (ou parents) insistent**, comme pour M15 « J'en prescris jamais , franchement… sauf rarement en gynéco ou colique du nourrisson et si demande pressante digestive » et pour M16 « Après je ne prescris pas de manière courante, plus quand les patients me les demandent. »

Si la demande de probiotiques vient du patient, tous les médecins interrogés y compris les médecins se considérant comme des « non-prescripteurs » disent y répondre favorablement, dans la majorité des indications.

<u>PRESCRIPTION DE TEMPS EN TEMPS</u> : 7 médecins

Certains médecins prescrivent de temps à autre un probiotique, **en fonction de la situation rencontrée** et des antécédents du patient, comme M2 qui en cas de prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques dit en prescrire « Une fois tous les 10 patients à qui je prescris des antibio, oui je pense. »

M6 non plus n'est pas un « grand prescripteur » mais en utilise selon les cas rencontrés : « pas systématique, seulement quand on est au bout du bout, chez les colopathes chroniques et sinon, si on sait que les personnes sont fragiles des intestins, quand on met des antibiotiques. »

De même pour M12 qui en prescrit « au moins une fois par semaine, mais plusieurs fois dans le mois c'est sûr »: « Je fais au cas par cas, je vais m'adapter à ce que me racontent les patients, les symptômes, au niveau digestif …»

M14 en prescrit davantage car sa patientèle de médecin généraliste-homéopathe est demandeuse « C'est plus de 2 fois par semaine, après moi comme j'ai des gens qui viennent pour l'homéopathie, j'ai plus de facilité. »

PRESCRIPTION SYSTEMATIQUE ou QUASI SYSTEMATIQUE : 4 médecins

Une minorité des médecin en prescrit dans une ou plusieurs indications, de manière systématique.

- Lors de problèmes digestifs: en **co-prescription avec un antibiotique** chez l'adulte comme M3 « en association presque systématique avec les antibio. » ou chez l'enfant comme M17 « Chez les bébés, antibio, en cas de … quelque-soit l'antibiotique, je le mets systématiquement l'ULTRABABY. »

Idem pour les cas de **troubles fonctionnels intestinaux**, M9 en utilise beaucoup : « **J'en prescris une fois par jour, au minimum, souvent c'est plus d'une fois par jour,** c'est tout ce qui est dans le tableau du colon irritable, alors douleur abdominale, surtout post prandial, flatulences, abdomen ballonné, alternance de diarrhée et de constipation, plutôt dans les diarrhées. »

- Mais aussi pour des problèmes gynécologiques:

Comme pour M2 « Alors pour les gens qui développent par exemple des **mycoses vaginales quand ils prennent des antibiotiques**, j'associe systématiquement aux antibiotiques des probiotiques (en ovule) pour éviter ce genre d'effet secondaire. »

> Durée des prescriptions:

Certains médecins ont rapporté leurs habitudes de prescriptions de probiotiques utilisés à visée digestive en cas de trouble fonctionnel ou de diarrhée secondaire aux antibiotiques. On note une **grande disparité** dans les réponses. Les produits utilisés sont certainement différents mais les notions de durées sont très variées d'un médecin à l'autre. Rappelons que les recommandations, quand elles existent, ne sont pas claires, faute de certitudes dans les études.

Les durées varient de 15 jours (M3) à 1 mois (M9) : « une cure de PB pour que ça marche il faut la faire **au moins 1 mois**, une cure de 8 jours c'est illusoire, ça n'a

pas d'intérêt, c'est placebo. ». M12 prolonge un peu plus de 1 mois « je leur fais une cure en **1 mois** ou plus tous les jours et après je fais une **décroissance sur 10 jours** » et M14 préconise des cures de 3 mois à renouveler ou à prendre en continu : « Je pense que en cure c'est valable, une **cure de 3 mois**, d'arrêter, de rependre. Après les gens qui ont des gros gros soucis, ils peuvent en prendre tout le temps, il n'y a aucun effet secondaire. Sauf des fois c'est pas efficace et on le donne pour rien, ou des fois on s'est trompé d'indication, ça peut arriver. »

> Manière des prescrire:

- Sur une ordonnance: Majoritairement les prescriptions sont sur ordonnance car comme le mentionne M10 « Je le mets sur l'ordonnance, il y a quand même des posologies à respecter. »

- **A l'oral:** Trois médecins donnent les informations uniquement à l'oral car pour M15 la prescription est inutile : « Je leur dis que de toute façon ça s'achète sans ordonnance donc achetez le sans moi. »

- **Sur une feuille vierge:** Un médecin l'inscrit systématiquement sur une feuille vierge comme pour tous les médicaments non remboursés car « apparemment, si on met des médicaments qui ne sont pas remboursé sur une ordonnance, la sécurité sociale nous fait payer 50 centimes de plus » (NB: il s'agit d'une fausse croyance, il n'existe pas de franchise sur les produits ou médicaments non remboursés, ameli.fr)

d. Sources de connaissances

REVUES MEDICALES : 10 médecins

La majorité des connaissances des médecins sur ce sujet vient de la lecture des revues. Pour M11 : « La lecture, surtout la lecture, je me suis intéressé car on est toujours un peu démuni sur les problèmes psycho-somatiques et faut dire … fonctionnels, et que il faut bien rendre service au patient. »

Mais celles ci apportent des **informations considérées comme insuffisantes** par les lecteurs. M19 le dit ainsi : « On n'a pas été formé, j'ai jamais eu de cours ou de truc comme ça pour être honnête, après comme tout le monde, je lis sur le quotidien du médecin, sur les revues l'intérêt des probiotiques mais après j'ai jamais vu de test randomisé, après je sais pas, peux être qu'il y en a ». M5 trouve également que les conclusions des études sont insuffisantes: « J'ai lu des études, qui sont en cours d' « experiment » et qui disent que c'est pas vraiment quelque chose de très efficace car tu apportes des bactéries mais qui ne sont pas les tiennes »; « il n'y a pas de résultat qui dit il y a 60% de chance que ça va marcher , il n'y a pas d'étude concrète là dessus, en tout cas moi j'ai pas lu, pas de chose cohérente. »

M8 considère que ce sont surtout les **revues de faible qualité scientifique** qui évoquent ces traitements ou qu'il s'agit de l'**encart publicitaire** de la revue: « C'est surtout dans les revues médicales enfin après j'ai l'impression, je peux me tromper mais dans les revues on a beaucoup de revues où ce sont les laboratoires qui en parlent ou les revues de vulgarisation médicale, médicales ou scientifiques, de grand public mais j'ai l'impression que dans les revues comme Prescrire on en parle assez peu, il faudra que je vérifie. » La revue PRESCRIRE est aux yeux de plusieurs médecins interrogés une référence pour les synthèses de connaissances.

Les médecins resten**t sceptiques face aux conclusions de certains articles**, comme M17 : « Après sur les revues oui, mais ils te vendent ça un peu comme la révolution qui remplacerait le médicament, alors ça je suis un peu dubitative, en prescription complémentaire oui mais pas que, pas seul. »

VISITEURS MEDICAUX : 4 médecins

Quelques médecins citent les visiteurs des laboratoires comme sources d'informations, principalement par manque de temps pour se former d'une autre manière. M9 l'exprime ainsi : « J'ai pas le temps d'aller en congrès, je discute avec les visiteurs médicaux, beaucoup, ils m'apportent leur nouveautés et puis moi je me renseigne sur ce qu'ils apportent .»

AUCUNE : 6 médecins

Le peu d'information sur le sujet est évoqué par M3 « non, non, pas vraiment non, on en parle pas beaucoup » et M19 « et en fait, je sais que je sais rien ».

Ce qui n'est pas forcément contrariant dans leur pratique quotidienne : M6 le mentionne ainsi : « Non rien, je ne m'intéresse pas à ce sujet, moi je suis médecin du sport alors les probiotiques je vais pas rechercher sur Internet des informations après la journée, et ça ne va pas m'empêcher de dormir le soir. »

CONGRES : 3 médecins

Qu'il s'agisse de **congrès local**, comme la JUMGA (journée universitaire de médecine générale d'Auvergne) pour M1 « En 2017, il y a un médecin qui avait fait une diapo sur les probiotiques avec plein de revues issues de la science avec des études et la conclusion de toutes les études qu'il avait retrouvées, je me souviens bien, c'était « aucun bénéfice apporté » **ou national** comme la CNGE (congrès national des généralistes enseignants) pour M16 : « En congrès ouais, plusieurs fois (…) déjà les journées de médecines générales à Paris, un petit peu, euh je crois que j'avais vu aussi au congrès du CNGE, sur l'un des stands … et c'était plus sur des stands en congrès »

Les sources de connaissances sur les probiotiques par les congrès ont été évoquées seulement par des médecins (3) de moins de 35 ans. Les médecins ne participant pas aux congrès ont évoqués comme principale raison le manque de temps.

COMPAGNONNAGE LORS DES ETUDES : 2 médecins

Les apprentissages reçus au cours de nos études sont parfois l'origine des habitudes de prescriptions, comme l'exprime M4 « C'est plutôt dans la pratique, **j'ai vu des choses chez des médecins que j'ai vu faire puis j'ai pris exemple finalement.** »

FORMATION SPECIFIQUE : 2 médecins

Deux médecins ont réalisé un **diplôme inter-universitaire (DIU) de micro-nutrition,** indépendant des laboratoires le temps de la formation, comme le raconte M12 « On a eu le DIU de micro-nutrition, qui était assez neutre, il n'y avait pas de nom de labo, un petit peu par les revues ouais, je reçois la revue qui est reliée. »

Par la suite, la nécessité de connaitre les produits existant pousse ces médecins à développer des liens avec les laboratoires: M14 « On fait une formation PileJe, on fait une réunion tous les 3 mois et ils nous donnent des trucs comme ça (=classeur), ça donne des indications. »

FORMATION CONTINUE : 1 médecin:

LECTURE DE LA MONOGRAPHIE DU VIDAL LORS DES DEMANDES DE PATIENTS : 1 médecin

M16 mentionne : « J'ai pas d'objection à prescrire des probiotiques, généralement je lis la monographie et je cherche un peu des infos avant de prescrire euh et puis j'essaye de revoir un peu l'indication, j'ai pas d'objection parce que si ils y trouvent un bénéfice je vois pas pourquoi je l'arrêterais. »

*Lors des entretiens, **à la lecture de la fiche de synthèse,** les réactions ont été diverses, mais majoritairement le service médical rendu insuffisant et le fait que les études scientifiques sur ce sujet soient de qualité médiocre à modérée était connu de la majorité des médecins.*

e. **Patients demandeurs?**

Les patients demandent-ils spontanément des probiotiques à leur généraliste?

JAMAIS ou TRES RAREMENT : évoqué par 5 médecins

M11 « Pas chez moi, je pense que ça dépend des médecins mais pas ici non. »

M16 « De temps en temps mais c'est un patient tous les 3 mois, c'est rare. »

M8 « Assez rarement. Des demandes de probiotique, j'en ai assez rarement, ou alors **ils ne vont pas parler de probiotique, ils vont parler éventuellement de choses pour renforcer le système immunitaire.** » »

PARFOIS : évoqué par 13 médecins

M10 « Oui, et à ceux là j'en prescris. »

-**Par les populations âgées** : Mentionné par M3 « Parfois, surtout les patients les plus âgés. »

- **Pour des problèmes gynécologiques**: Les demandes de probiotiques seraient principalement pour des problèmes féminins, selon M17 « C'est plus du côté gynéco, les femmes qui sont demandeuses quand elles ont eu des ovules, « Ah, ce serait peut être bien pour me refaire ma flore », elles sont assez demandeuses les femmes. »

-Les demandes des patients seraient liées à leur habitude de prescription de probiotique connue de leur patientèle, pour 3 médecins comme M9 « Ben j'en avais pas trop mais maintenant **comme j'en parle beaucoup depuis 1 ou 2 ans, je suis plus sensibilisé**, bon **ils ne le demandent pas parce qu'ils savent que je vais en prescrire** mais **il y a bien 5% 10% des gens qui sont au fait des bénéfices des probiotiques**, mais ça fait pas beaucoup, après c'est dans ma clientèle, ça dépend des clientèles. » De même pour M12 : « Alors ça a pu m'arriver après ici le Dr X. m'envoie ses patients car il sait que je suis orienté nutrition micro-nutrition donc des fois les patients savent déjà que je vais peut être leur prescrire ça. »

Distinguer la demande d'information et la demande de prescription :

M15 rappelle que certains patients évoquent les probiotiques en consultation afin d'avoir l'avis du médecin sur le sujet mais pas forcément pour en obtenir : « Y'en a, (…) Je pense que c'est pas les mêmes patients, **ils y a les patients qui te demandent des probiotiques, il y a ceux qui te demandent des renseignements juste pour savoir si il y a un intérêt**. »

Prise sans avis médical:

Un médecin rappelle que les patients ne demandent pas forcément l'avis de leur généraliste avant de prendre ces produits : M6 « **De moins en moins (= de demande) mais ils sont de plus en plus à me dire qu'ils en ont pris**. Il faut arrêter de penser qu'on est le chef du système, ils font ce qu'ils veulent. »

SOUVENT : évoqué par 1 médecin

M14 a un certain nombre de patients demandeurs, notamment les femmes : « Maintenant oui, **on en prescrit pas mal, les gens sont très demandeurs**. **Ils ont vu la pub ou la voisine qui en prend donc ils veulent essayer.** Et en gynéco, on en prescrit beaucoup aussi, pour les infections vaginales à répétitions, les femmes sont motivées.

- *et cette demande, c'est nouveau ces demandes ou est ce que c'est depuis plusieurs années? plusieurs dizaines d'années?*

- Plusieurs dizaines d'années peut être pas, mais **plusieurs années oui, c'est pas que depuis 2017. »**

f. **Bénéfices et craintes attendus:**

- **BENEFICES**:

Les bénéfices attendus par les médecins sont très hétérogènes. Ils varient d'un médecin à l'autre du doute complet d'une quelconque efficacité à une certitude d'efficacité.

CONCERNANT LES PROBIOTIQUES A VISEE DIGESTIVE :

> Meilleure observance des antibiotiques par le biais d'une meilleure tolérance : 7 fois évoquée. La meilleure tolérance est attendue, avec une diminution des diarrhées et des mycoses vaginales induites par l'antibiotique comme l'évoque M8 : « Lors de la prescription d'antibio je pense que ça peut quand même aider, d'avoir moins de diarrhées, en tout cas c'est ce que les labos promettent. » et M2 : « ça

évite de développer des effets secondaires aux antibiotiques ou justement que les mycoses reviennent, qu'on rétablisse la flore pour rétablir un peu l'immunité. ».

M6 remarque aussi que cette meilleure tolérance va conduire à une meilleure observance du traitement : « Quand on met des antibiotiques, pour être sûr qu'ils vont les prendre jusqu'au bout, on peut les proposer d'emblée, ça donne une meilleure observance »

> Diminution des diarrhées lors d'une gastroentérite virale :

M13 le souligne : « C'est bien, bien, ça diminue les diarrhées. »

> Amélioration du transit en cas de colopathie fonctionnelle intestinale :

Espéré par plusieurs médecins, dont M12 « Si c'est trouble digestif pur, j'en attends souvent une amélioration du transit ».

Quelque soit le mécanisme d'action pour M5, du moment que le patient est soulagé : « Au moins que le patient soit soulagé, je sais pas, moi parfois, il y a des gens chez qui ça marche. Mais est ce que c'est vraiment l'effet ou est ce que c'est un placebo. Aucune idée. Mais tant que le patient revient avec le sourire sur le visage moi je m'en fous, ça lui a fait du bien et moi j'ai pas prescrit quelque chose dont c'est connu comme délétère ou hors reco. »

>Objectif de confort : 6 fois évoqué :

Plusieurs évocations de **confort et de bienveillance** sont retrouvés. M6 évoque les différents niveaux de bienveillance qu'un médecin peut avoir pour son patient : « De la bienveillance. De la bienveillance au 1er degré, quand on essaye d'être sympa, ou au 2e, pour les soulager au niveau digestif. Mais ce n'est pas un placebo. Et on a été à l'écoute. »

Le confort est évoqué de différentes manière. Par l'espacement des crises douloureuses, comme M11 « C'est des pathologies qui ne sont pas graves mais qui sont invalidantes et que avec on espace les crises… les choses comme ça, que ce soit urinaire ou digestif, tout ça ». Ou **en évitant de nuire avec nos prescriptions**,

comme M1: « Ca va plus être le confort du patient, éviter les effets indésirables d'un traitement qui a été prescrit initialement ».

> « Au cas ou… »

Certains médecins, face à des situations complexes se disent qu'**ils n'ont rien à perdre d'essayer**, même si ils n'ont pas de certitude d'efficacité : comme M15 qui raconte « Et j'en mets aussi des fois sur les coliques de l'enfant, du nourrisson, quand on sait pas quoi faire, (…) ça se trouve ça marche un peu, je sais pas ».

M1 utilise sa vision personnelle de l'homéopathie pour évoquer le bénéfice qu'il attend des probiotiques : « C'est un peu comme l'homéopathie, je me dis qu'on a rien à perdre à en donner et à en prendre.»

> Effet placebo

Trois médecins évoquent un faible espoir d'efficacité des micro-organismes mais espèrent en tirer un **effet placebo favorable** au patient, comme M16 : « Que ce soit PROBIOLOG ou autre, j'attendais un effet placebo et c'était prescrit vraiment dans une optique d'amélioration de la santé mais sans traiter une pathologie aiguë. »

M5 constate empiriquement : « Il y a des gens chez qui ça marche. Mais est ce que c'est vraiment l'effet ou est ce que c'est un placebo. Aucune idée. »

>Faire plaisir au patient :

Parallèlement au confort, la recherche de **satisfaire le patient dans sa demande** a été plusieurs fois évoquée, même si le médecin prescripteur est parfois peu convaincu de l'efficacité du produit. M7 dit : « Aucun bénéfice attendu si ce n'est celui de faire plaisir au patient : c'est surtout pour faire plaisir, personnellement je n'y crois pas. »

M3 les prescrit avec confiance : « - Les patient apprécient beaucoup.

- D'avoir la prescription ou du ressenti après la prise ?

- D'avoir la prescription »

Au delà du plaisir apporté au patient se trouve l'espoir d'une action placebo et le fait de pouvoir prescrire quelque-chose pouvant **rassurer le patient.** M10 résume sa

prescription comme un espoir de « Bénéfice psychologique et si possible clinique. » ; M19 dit que c'est « C'est plus pour faire plaisir (…) bon bref, c'est juste pour faire plaisir et pour rassurer le patient. »

L'envie de « faire plaisir au patient » est une idée qui est revenue 5 fois, toutes de la part de médecins appartenant à la catégorie > 50ans, sans ségrégation sur le sexe.

CONCERNANT LES PROBIOTIQUES A VISEE GYNECOLOGIQUES:

Objectif d'espacer ou éviter les récidives: Le bénéfice espéré le plus rapporté est de **retarder** les récidives entre deux pathologies infectieuses, notamment les mycoses vaginales, comme l'évoque M8 : « le bénéfice c'est empêcher la récidive d'infection gynéco, espérer que ça permette au moins pendant le temps de la prise -parce que au delà on ne sait pas forcément si ça marche, si ça perdure et transforme le microbiote de manière pérenne-. Bon au moins le temps d'éviter la récidive et peut être passer un cap ».

Voire « d'**éviter toute récidive** » comme M4.

Certains médecins sont confiants dans l'efficacité des probiotiques dans cette indication, comme M14 « en gynéco ça marche pas mal, pour les infections, les mycoses à répétitions, ça marche pas mal. »

Mais **cette confiance ne fait pas l'unanimité**, comme le souligne M17 : « Restaurer la flore si jamais elles ont eu des ovules à répétitions quoi. Après la dame je suis pas sûre qu'elle revienne en me disant ah ouais c'était super … »

IMMUNITAIRE : 1 fois évoqué

Très rarement mentionné, cette indication semble cependant être bénéfique aux patients de M14 : « Par contre sur le système immunitaire, **en prévention des infections hivernales ça marche pas mal**. »

- CRAINTES:

Majoritairement les médecins n'ont **aucune crainte** à prescrire ces produits.

Comme M1 : « Des craintes? alors aucune, je me dis ça peux pas faire de mal ». Idem pour M8 :« Je pense que les effets secondaires sont faibles voire inexistants, donc au moins on ne nuit pas. »

Et ce, d'autant plus que les règles de prescription sont respectées, comme le souligne M5 : « Non, par exemple ULTRALEVURE c'est du 200mg , on va pas en mettre 3 par jour, on respecte la posologie donc tout se passe bien. »

M19 : « Non, non, on ne risque rien « ; « Je sais que je vais pas les tuer (= les patients) avec juste un peu de Saccharomyces boulardii. »

On note quelques craintes des effets secondaires des probiotiques:

Concernant les **symptômes digestifs bénins**, M9 rapporte : « Trop de CARBOLEVURE ça donne un inconfort digestif, les gaz et surtout des irritations anales ». Mais pour M10 ce n'est pas vraiment un problème : « Des craintes particulières non, je me dis que si ça ne leur convient pas et bien ils arrêteront. »

Cinq médecins sont au courant des **risques chez l'immuno-déprimé ou chez le porteur de port-à-cath** (PAC). M3 l'a découvert récemment :« J'ai lu récemment et je tombais des nues, ouais que les gens immuno-déprimés pouvaient avoir des gros problèmes avec le passage de ces bactéries dans le sang, donc ça m'a fait un peu peur j'avoue. ». Cela n'a pas forcément de conséquence pour certains médecins dont M12 : « Moi les terrains vraiment trop fragiles j'irais pas leur mettre des trucs comme ça mais d'accord, la majorité des patients à qui j'en mets c'est juste pour des troubles fonctionnels, il n'ont pas de maladie lourde. ». A l'inverse, M14 s'est inquiétée de cette recommandation car pour elle « Alors autant les cathéters veineux centraux ça va pas m'arriver, autant les états de grande fragilité, immuno-déprimés c'est justement chez ces gens qu'on se dit que ça va être utile parce que immuno-déprimés au niveau digestif, leur flore elle est HS aussi. »

Certains ont été mis en garde par leurs patients porteur de PAC, comme les patientes de M17 et de M15 « La patiente que j'ai vu cette semaine avait un KT central, un port-à-cath pardon, oui, j'ai appris cette semaine que c'était une contre-indication (…) ben un peu la honte hein, parce que c'est la patiente qui me l'a dit. »

Peur des effets indésirables méconnus:

Pour M10 les probiotiques restent avant tout des médicaments, avec par conséquent potentiellement des effets indésirables. Il « craint le dépassement de posologie, je ne connais aucun médicament inoffensif. »

Concernant les achats et prise de probiotiques des patients par eux même, M6 insiste :« J'ai une réserve pour ceux qui en prennent tous les jours, là je ne leur en prescris pas, mais ils font bien ce qu'ils ont envie, ils n'ont pas besoin de moi. »

Effets à long terme?

Certains médecins ne sont **pas certains de l'innocuité** des probiotiques **sur le long terme.** M15 sous entend que « Pour l'instant il n'y a pas de nocivité ». M6 reste vigilant: « On verra dans l'avenir. Un jour ça sera retiré de la vente parce qu'on se rendra compte que ça fait grossir ou que ça donne des cancers, on verra. »

2.B. Les thèmes abordés par les médecins:

a. Relations avec les laboratoires pharmaceutiques

Les relations entre généralistes et laboratoires sont hétérogènes. Une majorité éprouve un certain scepticisme vis à vis des informations apportées par les visiteurs médicaux tandis qu'une minorité s'y réfère. **La qualité des probiotiques de tel ou tel laboratoire est un élément difficile à déterminer.**

Scepticisme:

La plupart des médecins émettent des doutes quant à la véracité des bénéfices des probiotiques qui leur sont présentés par les visiteurs médicaux. M1 raconte: « Avec les rares labos que je peux voir en consults, qui passent pour promouvoir les

probiotiques, et là je suis un peu plus sensible parce que j'ai pas le choix. Ca m'apporte de l'info et c'est vrai que souvent ils ont des messages euh … très positifs, mais forcément c'est leur métier. »

M8 reste sur ses gardes par rapport aux discours très favorables des laboratoires : « Il y a un certain lobbying derrière. » ; « Là par exemple le labo BIOCODEX m'a démarché, donc je leur ai demandé des échantillons, là ils font beaucoup de pub (…) Eux ils promettent d'être les plus performants du marché, selon leur discours. »

Source de connaissance:

A l'inverse, M14 s'en remet aux avis des laboratoires car elle constate sa difficulté à lire et à critiquer les articles médicaux: « C'est vrai nous ils nous présentent de belles études on les croit. »; « Oui, ça les études, ils nous en ont beaucoup parlé mais moi je les lis pas. De toute façon **je ne suis pas compétente pour dire si c'est des bonnes ou des mauvaises études.** On a fait ça en 1ere année de médecine mais pffff, j'ai oublié comment il faudrait faire. »

Actuellement nos études sont davantage tournées vers cette formation, l'examen national classant de 6e année comportant une épreuve de lecture critique d'article. Les jeunes médecins devraient se sentir plus à l'aise pour analyser les articles.

Relation indispensable:

M12 souligne que l'on ne peut pas travailler seul et que les relations avec les laboratoires sont indispensables: « On est un peu obligé de travailler avec les labo, moi **j'aime bien garder un peu mon côté indépendance d'esprit mais on est obligé de travailler avec eux, je vais pas produire des probiotiques dans mon jardin** (rires) on doit bien travailler. Il faut garder son sens critique, après j'ai des petites formations avec le labo que je t'ai dit tout à l'heure. Après je suis mariée avec personne mais on prend quand même des habitudes c'est vrai. »

Qualité des produits difficile à déterminer:

M14 mentionne que les critères pour déterminer la qualité d'un laboratoire produisant des probiotiques sont difficiles à déterminer, d'autant plus que ce ne sont pas forcément les firmes les plus « connues » qui les produisent: « Avec PileJe ce qui est bien (…) c'est que les souches varient selon les indications, c'est un peu plus spécifique. »

b. « Domaine » du pharmacien ou du patient

Pour certains répondeurs, la prise de probiotiques, complément alimentaire en vente libre, ne relève pas de leurs compétences mais plutôt de celles du patient lui même ou du pharmacien. A l'inverse, certains médecins ont la sensation d'être mis à l'écart, découvrant « après coup » ou par hasard la prise de ces produits. On ressent dans leur réponses une sensation d'être spoliés de leur rôle de prescripteur.

Domaine du pharmacien:

Pour M6, la gestion des probiotiques relève du pharmacien : « Et c'est pas moi que vous devriez interroger mais les pharmaciens, c'est eux qui gèrent tout ça, pas les généralistes. » ; Il se sent mis à l'écart : « Souvent c'est la pharmacie qui leur propose et si on en prescrit la pharmacie ne se gène pas pour le substituer avec un autre. ». M14 a également constaté que l'avis du médecin est parfois anecdotique : « Après soit les patients le prennent directement à la pharmacie et nous on ne les voit peut être pas, soit ils viennent ici. »

M12 souligne « Il y a en a qui sont informés, quand on dit le mot probiotique, ils en ont déjà pris, c'est des fois leur médecin **et souvent le pharmacien** ».

Domaine du patient:

Plusieurs médecins évoquent les connaissances des patients en matière de probiotique, parfois supérieures aux leurs. M10 reconnait ses lacunes sur le sujet: « Les patients connaissent bien (les probiotiques) mais moi pas du tout. » et insiste plusieurs fois au cours de l'entretien: « Je répète **les patients connaissent plus ça**

que les médecins », « A mon avis ça a beaucoup plus de succès chez les patients que chez les médecins. ». Cette prise de « pouvoir » du patient dans la gestion des produits provoque chez les généralistes des réactions diverses. M6 se considère hors jeu : « Ils font bien ce qu'ils ont envie, ils n'ont pas besoin de moi. »

M9 constate que ses patients s'informent par leurs propres moyens sur ce sujet : « Il y a bien 5% 10% des gens qui sont au fait des bénéfices des probiotiques ». Idem pour M12 : « Il y a en a qui sont informés, quand on dit le mot probiotique, quand j'explique un peu tout ce qui est problème de poids, le mot il vient assez vite et ils en ont déjà pris (…) »

Les patients rapportent parfois au généraliste le résultat de leur prise de produit, comme à M11 :« C'est les patients qui le disent car **bien souvent ils en prennent eux mêmes**, que finalement ça donne de bons résultats. ».

Ces patients rapportent parfois au médecin leur manière de se renseigner : en pharmacie, sur prescription d'une connaissance ou sur Internet. Ils racontent aussi leur manière de se fournir, comme certains patients de M14 qui « les commandent directement dans les labos. » **Cette vente libre inquiète** M19 :« Après tu as les fanatiques, tu as les gens qui viennent me consulter pour avoir de l'homéopathie, qui disent toutes les boites de produits qu'ils achètent sur le web etc mais ceux là, ils sont un peu particuliers mais non, ils ne me demandent pas, ils font par eux même et moi je ne prescris pas. ».

c. Recherche de produits « naturels »

Plusieurs médecins évoquent l'envie de leurs patients de prendre des produits considérés comme naturels, comme le rapporte M8 : « Pour les familles qui sont assez réceptives et qui veulent des méthodes dites plus naturelles et qui ne regardent pas à la dépense, ça peut être utile. » M10 l'a également remarqué: « On est dans une mode, **on est dans une mode de bio, dans probiotique il y a bio,** -dans antibiotique il y a bio aussi mais ils n'aiment pas-, on a l'impression que les probiotiques sont **l'inverse des antibiotiques**, vu que c'est pro et anti. »

d. Prescriptions par les spécialistes

Constat de prescription par les spécialistes:

Plusieurs médecins constatent que leur collègues spécialistes en prescrivent. M12 l'exprime: « J'ai vu prescrire par certains gastro PROBIOLOG »; « Les gastro commencent à s'y mettre de plus en plus donc ça commence à s'ouvrir de ce coté là. » Idem pour M8 qui suspecte une évolution des prescriptions de probiotiques dans ces prochaines années.

De même, les gynécologues sont parfois des prescripteurs, comme le remarque M14 « Les gynécos de ville en donnent de plus en plus aussi. ».

Les autres spécialistes n'ont pas été mentionnés, sauf par M17 qui évoque les pédiatres : « Je sais que au CHU, ils mettaient du LACTEOL les pédiatres. »

Avis d'expert:

Le constat que certains spécialistes en prescrivent à leurs patients **conforte l'idée** que les probiotiques ont une **potentielle efficacité**. Ces prescriptions sont parfois reprises par le généraliste pour ses autres patients aux symptômes identiques.

Choix du produit:

Prescrire un probiotique parmi toute la pharmacopée existante actuellement est un exercice parfois compliqué pour un généraliste. En observant (via les ordonnances ou les courriers) des prescriptions de probiotiques de la part de médecins spécialistes, certains généralistes choisissent de reproduire ces prescriptions, comme M10: « Je sais qu'il y a des trucs bien de type Medigyne pour la flore de Doderlein c'était pas mal pour certaines personnes. (…) Ca c'est des trucs qu'on connait parce que le gynéco en a donné.».

De même pour les plus jeunes, formés pendant l'internat par des gynécologues lors du stage de gynécologie-pédiatrie, les habitudes de prescription du service persistent au delà du stage. M15 : « Dans les médicaments à visée gynécologique, **il y en a 3-4 que je prescris, du fait du stage que j' avais eu** en gynécologie ».

e. Le prix

Les médecins interrogés ont majoritairement une bonne connaissance du cout élevé des probiotiques, comme M9 :« Les probiotiques c'est cher ». Ce prix est parfois jugé excessif, notamment par M9 « Bacilor c'était très bien mais il est cher et surtout Biogaia pour les enfants, c'est très cher, c'est un scandale d'ailleurs.». M5 souligne avec humour que le marché des compléments alimentaires est lucratif : « Si on prescrit des probiotiques pour tout, ils vont être riches à milliards dans 1 an (rires). »

Frein à l'observance:

M13 constate que ses prescriptions ne sont pas suivies à cause de cela : « 90% de mes patients ont la CMU (…) ils les achètent jamais, c'est trop cher. »

Adaptation des prescriptions aux moyens financiers:

Pour éviter que le prix soit un frein à l'achat du produit, certains médecins adaptent leur prescription en fonction des moyens du patient. M14 varie les gammes : « PileJe et surtout Nutergia c'est cher, c'est de la bonne qualité c'est tout ce qu'on veut mais c'est cher. Donc si je vois que c'est des gens qui ont un peu moins de moyens, je mets Imgalt ou du Probiolog, parce que c'est un peu mois cher, c'est sur, c'est un peu moins efficace, c'est moins dosé … mais voilà. Après si des gens sont déjà à 25 euros à la pharmacie, ils vont craquer, surtout que avec PileJe , des fois il y a 2 ou 3 produits à prendre en même temps. »

M17 prescrit le traitement si elle pense que le patient en a les moyens, pour ne pas le mettre dans l'embarras le cas échéant: « - *Et chez les adultes, tu le prescris en systématique en cas d'antibiotique?*

- Non, c'est seulement si je les mets sous AUGMENTIN ou que je sais qu'ils ont mal réagi avec la PYOSTACINE. (…) après ça dépend aussi de la personne en face, si tu vois qu'il a les moyens de se le payer ou pas … »

De même pour M8 :« Il faut aussi s'adapter aux possibilités des familles, ne pas les mettre en porte à faux, en difficulté pour une efficacité faible. »

Trois médecins disent adapter leur prescription de probiotiques aux moyens financiers du patient, en changeant la gamme de produit afin de rester abordable. Ce souci financier a été abordé uniquement par les femmes, quelque soit leur l'âge.

Evocation du non-remboursement

M1 et M8 constatent que si le traitement était remboursé, l'observance serait probablement meilleure : « La limite principale c'est que c'est pas pris en charge, c'est assez cher ».

M6 remarque que ce non-remboursement va probablement perdurer sauf si de nouvelles études, solides, arrivent à prouver l'efficacité des probiotiques : « Maintenant en France, pour que ce soit remboursé ils veulent des preuves par A +B. Mais faire des vraies études avec des centaines de patients sur des années ça coute cher. »

Ce non-remboursement n'est pas un problème pour tous les médecins. En effet, pour M14, les probiotiques deviennent **comparativement plus abordables du fait du déremboursement des autres produits** utilisés pour les troubles fonctionnels : « Nous on en prescrit mieux car comme les autres traitements se dé-remboursent, on a plus la possibilité de donner quelque-chose de non remboursé. »

Et à M19 de conclure : « Il y a deux inconvénients, un c'est pas remboursé et en plus c'est cher, voilà, et alors après la question « est ce que c'est vraiment utile docteur? » ».

f. Habitudes de prise concomitante « AUGMENTIN+ ULTRALEVURE »

Cette association fixe revient très régulièrement dans le discours des médecins. Il y a plusieurs dizaines d'années, les prescriptions étaient fréquemment conjointes. Certains patients surtout les plus âgés -mais pas seulement- y semblent fidèles. Les patients de M3 par exemple :« J'ai pas 20 ans et à l'époque c'est vrai que presque systématiquement on associait de l'ULTRALEVURE aux antibiotiques et **si un jour j'oublie d'en mettre pour un patient un peu âgé, c'est vrai qu'il réclame**. »

Pour M19, bien que cette association de traitements date de deux générations de médecins, il ne choisit pas toujours de les prescrire : « Après le problème c'est que c'est souvent des personnes plus âgées qui te demandent ce type de truc parce que c'est plutôt, c'est même pas ma génération, c'est à dire moi je suis plutôt dans les séniors maintenant, et la génération qui m'a précédée, systématiquement ils avaient été dressés pour mettre antibiotique + ULTRALEVURE, alors tu as encore quelques personnes âgées qui te demandent encore de l'ULTRALEVURE avec les antibiotiques, moi je ne le mets pas systématiquement»

Cette habitude a changé ces derniers décennies, sans forcément que l'explication scientifique soit perçue. M7 remarque: « Ah on mettait de l'ULTRALEVURE dans le temps ça je me rappelle, je sais pas pourquoi on a changé. »

Ces habitudes de prescription -bien que peu d'études solides les soutiennent- **perdurent chez certains praticiens, de tout âge**. Soit systématiquement en cas de prescription d'AUGMENTIN (comme M17), soit en cas d'antécédent de diarrhée sous AUGMENTIN (4 médecins). La plupart des autres médecins n'en prescriront que si le patient le leur demande. Cette habitude peut aussi se transmettre aux internes lors du compagnonnage, même si certains étudiants restent septiques, comme M16 « J'avais une prat qui le faisait, PROBIOLOG systématiquement dès qu'elle mettait de l'AUGMENTIN mais bon… »

g. Expériences personnelles

Afin de se faire un avis empirique, les médecins recherchent souvent les retours d'expérience auprès de leurs patients. Ils ont conscience que cela n'a pas valeur d'étude statistique mais cela leur permet d'avoir une « idée générale ».

Expériences **favorables**:

Parmi les expériences positives de patients, M12 a constaté des retours globalement favorables: « J'ai jamais fait de statistiques mais je dirais globalement plutôt un bon retour. ». Pour M14 c'est davantage en gynécologie que les

expériences sont prometteuses :« En gynéco ça marche pas mal, pour les infections, les mycoses à répétitions, ça marche pas mal. ». Idem pour M9 :« FEMIBION intime là il est pas mal, les gens à qui j'en ai prescrit sont contents »

Ces retours ont beaucoup surpris M11 qui était peu convaincu par ses prescriptions : « Sur les colopathies, j'ai l'impression que les … **j'ai eu plus de bon retour que j'étais persuadé** moi (rires), c'est vrai. »

Expériences **non favorables:**

Les expériences sont loin d'être toutes bénéfiques, comme le souligne M19 qui après plus de 30 ans de carrière constate que « Honnêtement dans ma pratique j'ai pas vu … l'ULTRALEVURE qui arrête la diarrhée j'ai jamais vu .»

Expériences personnelles:

Au delà de l'observation des patients, certains médecins ont observé les effets sur eux mêmes. M5 a analysé son expérience personnelle pour se faire un avis sur les probiotiques pris en association aux antibiotiques : « Moi **je ne vais répondre du point de vue du médecin mais de celui du patient** et suite aux **cures d'antibiotiques qui ont fait du bien d'un coté (montre son oreille) et du mal de l'autre coté (montre son ventre**), j'en ai pris. La cure la plus longue a été 1 mois et demi. **Je ne peux pas vraiment dire s'il y a eu de réels bénéfices. »** M8 va jusqu'à pousser l'expérimentation sur sa famille : « Les échantillons qu'on me donne si c'est des familles qui ont du mal je peux en donner sinon je les essaye un peu sur moi-même ou sur ma famille pour voir un peu… ça fait pas une étude mais bon… »

Tout scientifique s'accordera sur le fait que ces « petites expériences » n'ont rien de scientifiques. Mais ce sont ces expériences qui parfois poussent un médecin à prescrire tel ou tel complément alimentaire, cher et non remboursé, car au delà des études de faible ou moyenne niveau de preuve il aura constaté empiriquement des effets favorables. La médecine, même en 2018, reste un Art.

h. Les probiotiques: une question récente ?

Bien que les premières études datent de 1960, notamment avec le Saccharomyces boulardii, l'engouement pour les probiotiques datent seulement d'une décennie (5).

Connaissances depuis plusieurs décennies:

Les médecins interrogés partagent cet avis, comme M14 qui s'intéresse à ce sujet depuis une vingtaine d'années : « Moi j'ai connu le Lactibiane Référence dans les années 90 ». L'accélération des publications est perçue comme récente. Pour M11 : « **C'est vrai qu'on en parle beaucoup**, on en voit de plus en plus et moi essentiellement c'est pour les problèmes de colopathies. ». Pour M5 la lecture d'articles sur le sujet est quelque-chose de nouveau, de quelques mois seulement.

Médiatisation et diversité de l'offre depuis plusieurs années:

Les demandes des patients sont ressenties comme plus récentes, depuis « quelques années » (M14). M9 constate la profusion de produits en vente ces dernières années : « Non, les probiotiques sont anciens, notamment LACTEOL et TROPHIGIL. Par contre l'offre se diversifie de plus en plus ces dernières années. »

i. L'avenir des probiotiques

Les hypothèses concernant le futur des probiotiques sont diverses. La majorité des médecins n'ont pas émis d'hypothèse.

Positif :

Mais M19 est optimiste : « Bon c'est vrai que les probiotiques c'est une voie de recherche et d'avenir », tout comme M16 : « A mon avis c'est une voie, une véritable voie à explorer dans le traitement euh des pathologies, c'est vrai parce qu'un organisme comme l'être humain fonctionne avec les millions de bactéries dans le corps, ça parait vraiment logique qu'elles aient une influence sur notre santé et que donc en jouant dessus on puisse améliorer l'état de santé des gens ou prévenir des récidives ou … je trouve que derrière il y a une réelle réalité scientifique à explorer,

donc je pense qu'il y a des choses à découvrir et à faire dans cette voie, donc à voir l'évolution, mais on finira par en prescrire (…) parce que je pense que ça apportera des bénéfices de santé importants. »

M12 souligne que la compréhension du microbiote n'en est qu'à ses débuts : **«** En matière d'amélioration sur le plan métabolique je pense qu'**on en est un peu aux balbutiements**, ça vient progressivement, petit à petit de comprendre tout ce qu'il y a de ce coté là, le coté inflammation et métabolisme, et les problèmes articulaires. »

M5 espère que la recherche arrivera à isoler des probiotiques aptes à limiter les effets indésirables à long terme des antibiotiques chez l'enfant et le nourrisson car la grande prescription d'antibiotique chez l'enfant l'inquiète : « J'aimerais bien qu'ils trouvent quelque chose qui marche super bien chez les enfants parce que je trouve que les médecins, même les maitres de stage, prescrivent beaucoup d'antibiotiques, une otite et tatata, une angine et tatata, une bronchite et tatata…et si tu commences comme ça à 2 ans, ils ont fait des études qui montre que si on tue la flore native avant l'âge de 7ans, on augmente jusqu'à 30-40% le risque d'obésité, c'est prouvé »

Négatif:

M6 lui est pessimiste pour l'avenir, craignant la découverte d'effets indésirables encore incompris : « Un jour ça sera retiré de la vente parce qu'on se rendra compte que ça fait grossir ou que ça donne des cancers, on verra » ; « Initialement c'était donné dans l'agroalimentaire vétérinaire, pour les cochons, pour les aider à grossir plus. Dans l'agriculture on n'a pas le temps alors ça permettait d'aller plus vite. Et puis on s'est rendu compte que l'humain n'est pas si loin du cochon… »

j. Les prébiotiques et l'alimentation

Les prébiotiques

Les probiotiques ne sont pas les seuls leviers pour espérer moduler un microbiote. Comme le souligne justement **M12 : « Après je pense que c'est bien de travailler l'aspect prébiotique aussi** … c'est peut être la question après non? ». Néanmoins,

cette problématique étant également très vaste, nous avons décidé, arbitrairement, pour éviter de se disperser, de ne pas la développer dans cette thèse.

Le changement d'alimentation

Sans aller jusqu'à les considérer comme des prébiotiques, certains médecins évoquent leur conseils alimentaires pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques afin d'éviter la prescription de probiotique. M15 le relate : « Je leur dis juste de manger plus épais, un peu plus de féculents et ça devrait suffire. » ; « Ma réponse sur la demande de probiotique sur la visée digestive ou en post - antibiotiques, **je leur réponds qu'il suffit qu'ils mangent du riz et des choses qui épaississent l'alimentation**. » M5 lui favorise les micro-organismes des laitages pour ce même objectif : « **Privilégier le fromage blanc** lors de la prise des antibiotiques plutôt que les probiotiques, pour prévenir la diarrhée. »

Le souci de l'alimentation ou des prébiotiques est abordé par plusieurs médecins, pour la prise en charge des patients sur le long terme. Alors que les probiotiques sont envisagés comme le traitement d'un problème aigu, les prébiotiques et l'alimentation sont perçus comme un « traitement chronique » : M12 le souligne, à propos de la prise en charge globale des patients : « C'est important, surtout pour travailler sur le long terme; on peut pas prendre des probiotiques tout le temps par contre travailler la nutrition pour apporter ce dont la flore aime bien. »

M11 l'évoque pour les cas spécifiques de syndrome de l'intestin irritable : « La colopathie c'est liée au mode d'alimentation, à l'hérédité et au stress » ; « J' utilise les probiotiques **en complément** d'un changement d'alimentation. »

M16 considère qu'un changement alimentaire pourrait apporter des bénéfices sur le plan gynécologique comme les mycoses récidivantes : « Alors pour l'ovule de probiotique pour les vaginoses, les candidoses, je pense qu'il y a quand même d'autres aspects de la prise en charge qui sont plus efficaces, notamment alimentaires, je pense qu'il y a des choses à creuser dans ce genre de pathologies récidivantes

- Finalement des prébiotiques alimentaires ?

- Pas des prébiotiques mais plutôt contrôler l'alimentation et des fois il y a des sur-consommations d'aliments industriels et de produits acides, qui favorisent des fois un terrain plus acide et un terrain plus favorable pour la récidive de *Candida*… »

Les aliments contenant des micro-organismes vivants

M19 évoque son incertitude face aux aliments censés contenir des éléments favorables à la santé, notamment ceux enrichis en bactéries probiotiques :

« Après les produits style ACTIVIA, je sais pas quoi en faire, tu sais les produits qu'ils vendent, que DANONE vend, je sais plus quoi … (…) ça je sais pas, franchement j'ai pas d'avis. »

k. L'appellation « complément alimentaire »

Depuis le rapport de l'ANSM avril 2017, les nouveaux probiotiques ne sont plus des « dispositifs médicaux » mais des « compléments alimentaires (8). Ils n'exercent donc pas -par définition- d'action thérapeutique, préventive ou curative.

Dénomination péjorative:

Cette dénomination donne à M13 l'impression que les patients associent le produit à un **produit de moindre efficacité** : « Vous savez quand ils remplacent le terme de médicament par celui de complément alimentaire, les gens sont … ils deviennent en somme un peu sceptiques (…) ça donne l'impression que ça ne marche pas. »

Pour M14 cela s'explique par les études de faibles qualités : « Il n'y a pas de connaissance suffisante de leur efficacité pour dépasser le nom de complément alimentaire » mais que cette dénomination est pour elle **« péjorative »** et elle le regrette car cela risque de faire douter les patients sur l'efficacité: « Quand c'est des compléments alimentaires, c'est du marketing et ça sert à rien quoi »

Complément alimentaire = Inoffensif

Pour M14 le terme de **« complément alimentaire » rassure sur l'innocuité** : « Alors je sais que c'est considéré pour l'instant comme des compléments alimentaires, donc ça veut dire qu'il n'y a normalement pas de danger. »

Etonnement et désapprobation:

Ce changement de terme surprend M18 : « Complément alimentaire, ah ouais? ça je savais pas ». M16 lui, désapprouve : « Compléments alimentaires » moi je trouve que c'est pas vraiment adapté comme terme parce que c'est pas du tout ça. »

DISCUSSION

- Justification des méthodes de travail :

La méthode qualitative de cette thèse ne permet en aucun cas de considérer ces résultats significativement représentatifs des médecins généralistes du Puy-de-Dôme. On ne peut tirer de cette étude qu'un constat factuel de la pratique de ces médecins, au moment des entretiens.

- Forces et faiblesses du travail

Forces:

Ce sujet d'étude a été peu étudié du point de vue des médecins généralistes, qui pourtant représentent une part non quantifiée de prescripteurs de ces produits. La méthode exploratoire qualitative est appropriée pour mettre en exergue les différents avis sur le sujet. Les probiotiques, bien que de plus en plus connus du grand public sont un sujet peu ou mal abordé en médecine générale. Ce recueil de données subjectives permet de mieux saisir les représentations des médecins. L'analyse inductive permet une richesse de catégories et sous catégories. De plus, tous les entretiens ont été réalisé par la même personne, ce qui permet de limiter les biais de mesure.

La validité externe de l'étude est rendue possible par la diversité des médecins ayant été inclus. L'échantillon est diversifié sur le plan de l'âge, du sexe, du mode et du lieu d'exercice et sur les habitudes de prescription des probiotiques.

La validation interne de l'étude, consistant à vérifier que les données représentent la réalité, est assurée par la triangulation des sources. Les résultats ont été confrontés aux données existantes de la littérature.

Biais :

-L'enquêtrice s'est présentée comme une étudiante en médecine réalisant un travail de thèse de fin d'étude. Cela a pu provoquer des biais de désirabilité sociale (professionnelle) de la part des répondants, par envie de montrer que leurs pratiques étaient exemplaires. Ce biais est cependant difficile à éviter dans ce modèle d'étude. Une étude d'analyse de pratique non déclarative pourrait l'éviter.

-Le biais d'investigation est possible. L'enquêtrice n'ayant pas d'expérience à la réalisation d'études qualitatives, la méthode d'entretien n'a peut être pas été optimale. De plus, comme dans tout travail d'analyse de verbatims, l'interprétation de l'enquêtrice a peut être influencé le choix des catégories et sous catégories. Cette influence est d'autant plus grande que le travail de bibliographie de la littérature avait été réalisé en amont. La triangulation des chercheurs aurait pu être un moyen de limiter ce biais de confirmation.

-Il existe également un éventuel biais d'information : les médecins étaient prévenus à l'avance (lors de la prise de rendez vous, souvent 1 à 2 semaines avant l'entretien) du sujet de la thèse. Certains ont peut être été davantage attentifs à cette question dans cet intervalle, modifiant ainsi leurs réponses.

-Les analyses qualitatives sont dépourvues de biais de sélection par définition. Cependant intégrer davantage de médecins exerçant en milieu rural aurait peut être apporté plus de diversité aux réponses.

Faiblesses :

-Cette thèse est très vaste. Les répondants ont eu des difficultés à exprimer leur représentation de l'ensemble des produits.

- Les questions supplémentaires -qui avaient pour objectif d'approfondir leur représentation- ont élargi encore davantage les réponses. En effet, les indications potentielles des probiotiques étant très étendues, on constate un mélange dans les

réponses en matière de probiotiques, d'indications … Les entretiens étant semi-directifs, les réponses aux questions ouvertes ont été recadrées au mieux. Cependant les habitudes de prescriptions étant tellement variées, il est difficile de rendre une synthèse claire. Ces réponses se sont apparentées aux problèmes rencontrés dans les études de la littérature où les méta-analyses sont obligées de comparer des essais cliniques de durées, de produits et de dosages différents, fautes d'essais cliniques semblables.

- Erreur : La liste initiale des probiotiques (annexe 3) comprenait les produits SOLACY, ACTISOUFRE, SPASMAG et CALCIFORTE, contenant tous du *Saccharomyces cervisiae*. Le laboratoire GRIMBERG, contacté, a certifié qu'il ne s'agit pas de probiotiques car cette levure n'est pas vivante. Elle est associée à leur produit pour leur apport de vitamine B, leur action favorisant l'absorption du soufre (dans l'Actisoufre et Solacy) et l'absorption du magnésium (dans le Spasmag). Les médicaments on été retirés de la fiche suite à cette information.

<u>Intérêt du travail</u>

Il semble utile pour un médecin de connaitre les représentations et les pratiques de ses confrères, notamment sur un sujet toujours en cours de recherche clinique mais déjà médiatisé. Cette connaissance permet de travailler en meilleur harmonie.

Une **grande variété de réponse était attendue** étant donné l'absence de ligne de conduite claire des instances de santé françaises. Néanmoins, l'**utilisation très importante de probiotiques de la part de certains médecins a été une surprise.**

<u>Ouvertures</u>

-L'analyse des **représentations des probiotiques par les patients** pourrait être une autre voie d'étude pertinente. Idem pour leurs habitudes de prise de probiotiques et les bénéfices qu'ils en attendent.

-Beaucoup d'espoirs reposent sur l'avancée de la recherche à propos de la compréhension des microbiotes et par la suite des probiotiques. Les représentations des médecins vont probablement évoluer ces prochaines années, parallèlement aux avancées scientifiques.

2e partie: CONNAISSANCES ACTUELLES DES MICROBIOTES ET DES PROBIOTIQUES

Eu égard aux constats de « flou » important concernant les recherches actuelles et de l'illisibilité relative des articles scientifiques sur le sujet des probiotiques, nous avons décidé de réaliser une synthèse des connaissances scientifiques. Il ne s'agit cependant pas d'une revue systématique de la littérature car les recherches n'ont pas été exhaustives (les sources principales ont été : Pubmed, Cochrane, Cismef, Minerva, Lissa, Sudoc, thèse.fr, Has, Ansm, Vidal, Inra, Prescrire, Médecine, La lettre de l'hépatogastroentérologue, La revue du microbiote…) et car nous n'avons pas utilisé de grille d'analyse. Un document de synthèse en a été extrait (annexe 4). Ce document a été présenté aux médecins lors des interrogatoires, afin de recueillir leur avis et de favoriser le dialogue, puis remanié pour ne garder que les informations les plus pertinentes.

1. Les microbiotes

Un microbiote est un ensemble de micro-organismes comprennant principalement des bactéries, des virus, des levures et des protozoaires.

L'être humain vit en relation avec différents microbiotes : dans son intestin, son vagin ou son prépuce, sa peau, sa bouche, ses narines, ses poumons, sa vessie... Selon la localisation, la composition du microbiote diffère. La relation de l'être humain avec ces micro-organismes n'est pas pathogène. Il s'agit d'une relation de symbiose. Leur effectif est impressionnant : nous possédons 10 fois plus de bactéries intra et extra corporelles que de cellules propres. On peut alors considérer que chaque être humain est un écosystème à lui seul. (9)

De tous les microbiotes, c'est le microbiote intestinal qui est le plus exploré et le plus médiatisé. Les chercheurs espèrent trouver de nouvelles étiologies à certaines pathologies pluri-factorielles peu ou mal connues (comme le syndrome de l'intestin irritable ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin…) grâce à la meilleure compréhension du microbiote.

Jusque dans les années 1980, la caractérisation du microbiote intestinal a été réalisé par des techniques de mise en culture. La connaissance du microbiote intestinal est donc resté limitée car la majorité des souches bactériennes (anaérobies strictes) n'est pas cultivable, seul 30% des micro-organismes étant reconnus (11).

C'est grâce aux progrès techniques de séquençage à haut débit que la caractérisation des micro-organismes s'est affinée : c'est la **métagénomique.** Il s'agit d'une analyse collective de tous les gènes présents dans un microbiote. Cela permet d'obtenir la composition exacte en micro-organismes mais cette technique a ses limites : elle n'apporte pas d'élément concernant l'aspect fonctionnel de la relation entre microbiote et organisme.

Pour pallier ce manque, 2 nouvelles approches se sont développées : le modèle animal germ-free (Il s'agit d'études sur des animaux élevés en condition stérile, principalement des souris) et des études interventionnelles (avec apport de micro-organismes).

Le microbiote intestinal :

Autrefois nommé « flore intestinale » (dénomination étymologiquement inadaptée car il s'agit de microbiologie et non de botanique), celui ci est composé de 10^{12-14} micro-organismes : virus, bactéries, champignons, unicellulaires.(10) Cela représente environ **1 à 2 kg du poids du corps** d'un être humain adulte. (12) Le microbiote collectif de la population humaine comprend environ **1100 espèces** différentes. Un humain à lui seul possède environ **200 espèces** différentes. Un socle commun de 15 à 20 espèces serait en charge des fonction essentielles.

La composition :

On dénombre 5 familles bactériennes : 3 d'entre elles composent 99% du microbiote intestinal. On les retrouve chez tous les individus, dans les proportions différentes :

-FIRMICUTES (60-75%) : Clostridum, Eubactérium, Feacalibactérium…

-BACTEROIDETES (30-40%) : Bactéroides, Prevotella…

-ACTINOBACTERIES(1-5%) : notamment les Bifidobactéries

Les 2 autres composent moins de 1% des espèces. Ce sont les PROTEOBACTERIA et les VERRUCOMICROBIA. On retrouve aussi une flore non commensale, potentiellement pathogène, avec des champignons comme les Candida ou les Saccharomyces et certaines bactéries comme les Pseudomonas… Elle est variable selon les individus.

Il n'existe pas de définition rigide d'un microbiote « normal ». Les compositions qualitatives et quantitatives des différents micro-organismes sont variables d'un individu à l'autre sans que cela soit forcément pathogène.

Même si le microbiote varie d'un individu à l'autre, sa composition générale est relativement conservée dans la population (13). Des similarités dans l'organisation générale des microbiotes ont permis la définition d'entérotypes (Bacteroides, Prevotella et Firmicutes). Ce sont en quelque sorte des « signatures bactériennes intestinales » que l'on retrouve en commun entre certains être humains et qui semblent dépendre du régime alimentaire.

La notion primordiale est la **biodiversité** (14). Toute altération qualitative ou quantitative du microbiote se nomme une **dysbiose**. Il est supposé qu'une dysbiose conduit à des anomalies fonctionnelles .

Afin de mieux cerner le microbiote intestinal, plusieurs centres de recherches mondiaux réalisent des cartographies de ces micro-organismes. En Europe, une étude d'envergure est en cours de réalisation : le programme **MetaHIT** (15). Il a pour objectif d'identifier et répertorier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux par séquençage haut débit. Parmi le consortium de pays partenaires de ce projet, la France en fait partie, avec l'INRA. L'analyse d'environ 400 échantillons de selles a déjà permis de cataloguer 3,9 millions de gènes répartis au sein de 7381 micro-organismes (16).

La répartition :

Les micro-organismes sont répartis de manière très diverse le long du tube digestif. La densité et la composition en micro-organismes évolue de la bouche au rectum, en lien avec les conditions locales (acidité, oxygène, péristaltisme…) :

- Tractus digestif: $10^{\wedge 2}$ UFC/ml micro-organismes. Le pH est très acide.
- Estomac : $10^{\wedge 2\text{-}3}$ UFC/ml micro-organismes. L'oxygène est encore présent, le pH est acide. On retrouve des *Lactobacilles, Streptocoques*…
- Intestin grêle : $10^{\wedge 4\text{-}7}$ UFC/ml micro-organismes. L'oxygène se raréfie, le pH est neutre, le péristaltisme important. On retrouve des *Streptococcus, Lactobacillius, entérobactéries , Bactéroides*…
-Colon: $10^{\wedge 11\text{-}12}$ micro-organismes. Les bactéries sont anaérobies. Dans cette zone le péristaltisme est très diminué et la fermentation est importante. Ces conditions favorisent l'installation d'une flore résidente permanente (17). On retrouve des *Bactéroides, feacalibacterium…*

Les différences de microbiotes entre les humains :

Le microbiote intestinal humain est relativement stable chez un individu, pouvant représenter sa « signature » au même titre qu'une empreinte digitale.

Il n'en n'est cependant pas ainsi dès sa naissance:

- In-utero, le foetus a longtemps

été considéré comme stérile in utéro. De récentes études ont mis en évidence la présence d'un microbiote placentaire, foetal (18) et méconial mettant fin à cette théorie (19, 20). Leur origine n'est pas certaine et l'étude de Collado et al avance l'hypothèse d'une translocation des germes intestinaux maternels. On ignore si cette colonisation in-utero a un impact sur le foetus.

-Le mode d'accouchement et le lieu d'accouchement vont avoir un impact important sur la composition du microbiote. L'enfant né par voie basse va être en contact direct avec la flore vaginale et fécale de la mère (= principalement des *Entérobactéries*, des *Lactobacilles* et des *Bifidobactéries*) contrairement à l'enfant né par césarienne (exposé aux bactéries aériennes et du personnel soignant= *entérobactéries*, *entérocoques* et *staphylocoques*). Les nouveaux nés ne sont

pas exposés initialement aux mêmes micro-organismes, c'est donc sans surprise que l'analyse de leur microbiote montre des différences (21,22) : 100 fois moins de *Bifidobactéries* et de *Bacteroides fragiles* et 100 fois plus de *Clostridium difficile* pour ceux nés par césarienne (23).

Ces divergences semblent transitoires. Lors des études des microbiotes de nourrissons de 6 mois (= l'âge de la diversification alimentaire), il n'y a plus de différence de composition (24,25). Le microbiote devient définitif vers l'âge de 2-3 ans. Il restera ensuite relativement stable toute la vie, en condition physiologique.

Les facteurs de modification :

Des perturbations vont pouvoir modifier le microbiote de manière transitoire ou permanente. (17) Ces facteurs sont externes, comme l'alimentation, la localisation géographique (observe empiriquement des différences de microbiotes selon les zones géographiques) les infections ou l'exposition à certains médicaments ou internes comme la génétique ou l'immunité innée. En effet, le **mode d'alimentation** expose le nouveau né à des micro-organismes différents. Le nourrisson allaité au sein a une flore digestive plus diversifiée et plus riche en *Bifidobactérium* et *Lactobacillius* que le nourrisson nourri au lait infantile (flore plus riche en *Clostridium* et en *Bactéroides*) (27).

Les bénéfices de l'allaitement maternel sont nombreux et connus depuis des décennies (qualité nutritionnelle, relation mère-enfant, prévention des infections, de l'allergie, de l'obésité, bénéfice cognitif…). Néanmoins, la physiopathologie de ces bénéfices n'est pas parfaitement élucidée (28). La modification de composition du microbiote intestinal pourrait être une explication.

Par la suite, le microbiote va évoluer dès la diversification alimentaire, avec l'apport d'une alimentation plus complexe (13). Le régime alimentaire va modifier le microbiote intestinal. Très schématiquement, les fibres (légumes, fruits, céréales), les yaourts et les polyphénols (phytomicronutriments présents dans les fruits, graines, légumes, thé, cacao, vin) semblent favorables au microbiote, en favorisant de la diversité bactérienne (17) . A l'inverse, la viande rouge, les boissons sucrées, les produits transformés et les régime riche en graisse (29) semblent délétères au

microbiote, par l'induction d'une diminution de diversité.

Le régime occidental (riche en protéines animales et en graisse, pauvre en fibres) contribue à une diminution de diversité du microbiote intestinal (augmentation de *Bactéroides* et diminution de *Bifidobacterium*). A l'extrême, le régime fast-food conduit à un perte de diversité du microbiote, avec une augmentation des *Bactéroides*. Ce type de microbiote répond moins bien à un régime pauvre en calories et conduit sur le long terme à une prise de poids malgré la réduction des apports alimentaires (30).

A l'inverse, le régime méditerranéen (riche en végétaux, en acide gras mono et poly insaturés, en polyphénols et dont la consommation en protéines animales est modérée), favorise une bonne diversité microbiotique, avec une augmentation des AGCC, des *Lactobacilles*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* et *Firmicutes (30).* Ce régime préviendrait les troubles métaboliques, cardio-vasculaire et l'inflammation.

La composition du microbiote intestinal semble donc pouvoir modifier la prise de poids de l'hôte, au delà du calcul des calories. Un régime alimentaire riche en fibre, modéré en protéines animales et privilégiant les glucides à faible index glycémique semble le plus favorable à un microbiote intestinal diversifié.

Concernant les **médicaments, l**es antibiotiques et les anti-acides gastriques sont les plus étudiés comme à risque de dysbiose intestinale. Cette modification est le plus souvent transitoire (32). Concernant les antibiotiques, leurs effets sont multiples sur l'organisme car ils ne ciblent pas seulement les bactéries pathogènes. Cette action non sélective conduit à une destruction de certaines « bonnes » bactéries du microbiote, diminuant sa diversité et à l'origine de certains effets indésirables. La dysbiose induite conduit à une diminution de capacité de protection du microbiote vis à vis des agents pathogènes, par diminution des mécanismes de défense et l'altération de la muqueuse intestinale. Seront alors plus susceptibles de proliférer des bactéries pathogènes telles le *Clostridum difficile*. Parallèlement, la diminution en nombre des bactéries anaérobies conduit à une moindre fermentation des glucides. Les résidus non fermentés vont provoquer un effet osmotique plus

important conduisant à une diarrhée sécrétoire et un trouble de l'absorption des nutriments, relativement fréquente lors de la prise d'antibiotiques (44).
Ces effets indésirables sont d'autant plus constatés que l'antibiothérapie est à large spectre. Le plus souvent cette cascade est transitoire et l'homéostasie revient quelques semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie (45).

Concernant les Inhibiteur de la pompe à protons (IPP): ce sont des médicaments utilisés pour le traitement des reflux gastro oesophagiens, gastrites et ulcères gastriques, au service médical rendu important.
Ils permettent une alcalinisation gastrique et une hypochlorydrie permettant de calmer les symptômes. Or l'acidité locale a un rôle dans la destruction de nombreux pathogènes. L' alcalinisation augmente donc le risque infectieux, par pullulation microbienne dans l'intestin grêle(46). D'autres effets indésirables sont constatés: des malabsorptions concernant les oligoéléments et vitamines (vit B12), le magnésium, calcium, sodium mais aussi l'absorption des autres médicaments, une modification de la conjugaison des acides bilaires. Les chercheurs rappellent la nécessité de réévaluer régulièrement les indications de prescriptions
car la dysbiose induite par ce traitement n'est pas anodine (47).
Une question peut alors se poser : faut -il préconiser des probiotiques chez les patients sous traitement prolongé d'IPP ? Un essai clinique randomisé a montré des résultats encourageant (48) mais insuffisants pour la pratique clinique.

Concernant les causes infectieuses à l'origine de dysbiose, ils s'agit essentiellement des gastroentérites aiguës. Dans la majorité des cas, l'altération de la flore est transitoire. Une dysbiose chronique s'observe dans de rares cas. On observe chez certains patients atteints du syndrome de l'intestin irritable, une apparition de leur pathologie après un épisode viral digestif. Le syndrome est alors nommé **« post infectieux »**.

Le rôle du microbiote intestinal

Les micro-organismes intestinaux interagissent en symbiose avec l'hôte. Les bénéfices qu'ils apportent à l'être humain sont multiples, sur le plan digestif, métabolique et immunitaire.

- **Digestion et métabolisme** :

Le microbiote participe à l'**absorption des nutriments**. Il fournit des **enzymes bactériens** dont l'organisme est dépourvu permettant l'extraction de certains nutriments provenant de l'alimentation (ex: hydrolyse de l'amidon). En effet les sucs digestifs humains ne sont capables d'hydrolyser que le lactose, le saccharose et une partie de l'amidon. Grâce à son remarquable équipement enzymatique (plus de 10000 glycosidases), le microbiote est un outil indispensable pour son hôte pour la digestion des aliments végétaux (33).

Il participe également à la **fermentation**. Les glucides, protéines et fibres alimentaires sont les principales ressources. Les bactéries intestinales sont essentielles à la transformation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles. Ces substrats servent à fournir de l'énergie au corps humain et aussi à « nourrir » ces bactéries intestinales. Cette fermentation peut causer gaz et ballonnements digestifs, parfois source d'inconfort.

Le microbiote participe aussi à la **production d'AGCC** (acides gras à chaine courte, que sont le butyrate, propionate...), connus comme étant bénéfiques à l'hôte.

Il participe à la **co-métabolisation des nutriments**, pour la synthèse de vitamines (vitamine K, B12,B8…). Il permet la régulation de l'absorption du calcium, magnésium, acides et sels biliaires, acides gras, certains acides aminés… (34)

- **Communication intestin-cerveau**:

L'intestin parfois nommé « 2eme cerveau » est capable de communiquer, via son microbiote, avec le reste de l'organisme. Il utilise 2 voies de communication, la voie nerveuse et la voie humorale. L' interaction entre l'hôte et son microbiote semble cruciale pour bénéficier d'une santé optimale (35).

-> Voie nerveuse: (communication rapide) (36)

La communication entre l'intestin et le système nerveux central est bidirectionnelle. Elle se fait par les voies nerveuses sympathiques (nerf splanchnique) et parasympathiques (nerf vague) du système nerveux autonome. Le cerveau est ainsi informé en permanence du fonctionnement gastro-intestinal et module en retour les neurones du système nerveux entérique. L'ensemble régule les fonctions gastro intestinales vitales (digestion, homéostasie) mais aussi la somatisation de certains états psychiques (douleur abdominale liée au stress…).

->Voie humorale: (communication plus lente) (36)
Les micro-organismes intestinaux produisent de nombreuses molécules de signalisation : les métabolites bioactifs (acides gras à chaine courte, acides gras conjugués…) et les métabolites neuro actifs (comme le GABA ou la sérotonine) capables de communiquer avec le système nerveux central (35).

- **Immunité** : Le microbiote joue un rôle dans l'immunité locale et globale.
Au niveau intestinal, il **limite la prolifération d'agents pathogènes** et donc de la translocation bactérienne intestinale, faisant de lui un protecteur de l'organisme, conjointement aux actions de l'acidité locale, du péristaltisme, de l'épithélium intestinal et de la barrière immunologique. Ses mécanismes sont la compétition pour les nutriments avec les micro-organismes pathogènes, la production de bactériocines (38) (peptides anti-microbiens bactéricides = « antibiotiques naturels »), le renforcement de l 'effet barrière et la sécrétion d'IgA (27).
Concernant son rôle au niveau de l'immunité globale, le microbiote **favorise le développement et maturation du système immunitaire** et aide au maintien de l'équilibre entre la voie de l'inflammation et celle de la tolérance.

Un peu d'immunologie pour mieux comprendre : en présence d'un micro-organisme (opportuniste ou pathogène) les lymphocytes CD4 naïfs se différencient selon les situations en 4 types de lymphocytes :
-Th 1 : réponse cellulaire contre les bactéries, virus et parasites = voie de l'inflammation.

-Th2 : réponse humorale contre les parasites extra cellulaires et voie des allergies.

-Th17 : En cas de situation pathologique = voie de l'inflammation.

-Lc régulateur (Treg) : voie de la tolérance immunitaire.

L'équilibre biologique résulte de la balance d'activation entre ces 4 voies possibles. Une homéostasie intestinale est nécessaire pour une bonne santé globale, une dysbiose pouvant provoquer un déséquilibre entre ces 2 voies immunitaires (38) et apparaitre comme un facteur de prédisposition à certaines maladies (39). Sur le long terme, une diminution de la tolérance pourrait conduire à une inflammation chronique et secondairement à des allergies, des maladies inflammatoires, auto-immunes …Un excès de tolérance pourrait favoriser les infections voire les cancers (40, 41).

- **Métabolisme des médicaments**

Les rôles du microbiote intestinal développés ici sont ceux des bactéries. Néanmoins, bien que prédominantes, elles ne représentent pas l'intégralité du microbiote. Le **rôle des virus** intestinaux est **peu étudié** et on ignore son utilité (42). Les levures serviraient à stimuler le système immunitaire intestinal (43).

Microbiote vaginal

Le microbiote intestinal, quoique le microbiote le plus conséquent de l'organisme humain en volume et diversité, n'est pas le seul a avoir été étudié. Le microbiote vaginal, décrit pour la première fois en 1892 par le gynécologue Albert Doderlein, a lui aussi un rôle fondamental, pour l'équilibre vaginal et de la protection vis à vis des infections endogènes et exogènes (50).

Ce microbiote, composé principalement de L*actobacilles* vaginaux, apparait à la puberté, de manière concomitante à l'imprégnation oeustrogénique.

Ses rôles sont multiples : inhiber la prolifération des micro-organismes pathogènes, en abaissant le pH local (à 4-5) et en améliorant la fonction barrière de la muqueuse vaginale (par production d'un biofilm limitant l'adhésion des pathogènes et par production de peroxyde d'hydrogène au pouvoir bactéricide). Il permet aussi la stimulation des processus immunitaires locaux.

Une dysbiose peut être secondaire à des facteurs divers comme la carence en oestrogènes, le tabac, les antibiotiques et les erreurs hygiéniques. Cela va favoriser les infections endogènes (candidose, vaginose, vaginite) et exogènes (infections sexuellement transmissibles) (50).

Un microbiote vaginal sain se définit par une faible diversité microbienne et la domination d'une espèce de lactobacilles bénéfique. La dysbiose vaginale est évaluée par le Score de Nugent, qui évalue la présence de *lactobacilles*, de certains germes anaérobies et de Gardnerella vaginalis: 0 à 3 = flore normale, 4 à 6 = flore intermédiaire, 7 à 10 = vaginose (51).

Microbiote cutané

L'étude du microbiote cutané est un domaine de recherche très récent . Il représente l'ensemble des micro-organismes présent sur la peau, soit 10^6 germes/ cm2 et 500 germes différents (52). Il s'agit du 3e microbiote en importance après celui du tube digestif et celui buccal (53). Il est donc moins dense et moins diversifié que le microbiote intestinal mais est plus riche en champignons (*Malassezia* …) et en virus (HPV…). Il contribue à l'effet barrière de la peau (54).

Concernant sa composition, c'est le moins stable des microbiotes: Il est en permanence influencé par des facteurs exogènes (savons, antiseptiques, chauffage excessif, antibiotiques…) et endogènes, pouvant rompre son équilibre. Il est donc constamment évolutif et s'adapte au lieu de vie, au climat… (55).

Le microbiote cutané de l'enfant in-utéro est inexistant (55). Son développement est influencé par le mode d'accouchement (56). Le nourrisson a une flore dominée par

les *Staphylocoques* et les S*treptocoques* (57). A la puberté, le sécrétion de sébum et la modification des traits du visage vont favoriser le développement des bactéries lipophiles comme les *Propionibactéries* et les *Corynebactéries* au dépend des *Streptocoques* (57). Le développement est lent et instable, et évolue progressivement jusqu'à l'âge adulte. Chez l'adulte, 4 familles dominent : les *Actinobacteria (Propionibacterium*, les *Corynebacterium),* les *Firmicutes (Staphylocoques*), les *Proteobacteria* et les *Bactéroides*. Les compositions sont différentes selon les zones du corps (les zones sèches sont dominées par les *Proteobacteria*, les zones séborrhéique par *Propionibacterium…*)

Les autres microbiotes :

Moins bien étudiés, les microbiotes ORL, pulmonaires, oral… représentent cependant de nouvelles voies d'études, avec l'espoir de trouver de nouvelles thérapeutiques (exemple concernant la BPCO en améliorant les connaissances du microbiote pulmonaire…). Nous avons fait le choix de ne pas nous étendre sur ces découvertes, la plupart des études étant peu concluantes en 2018.

2. **Les probiotiques**

a. Definition

Les Probiotiques ont été définis par l'OMS en 2002 comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'il sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte » (58). Son effet doit être scientifiquement prouvé bénéfique pour l'humain. Cet effet doit être relié à une souche donnée. L'ensemble des souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelle internationale.

Les probiotiques sont constitués de diverses espèces. Les bactéries les plus fréquemment utilisées sont les *Lactobacillius* (Bacille anaérobie, retrouvée dans la flore buccale, habituellement flore de transit dans l'intestin) et les *Bifidobactérium* (Bacille anaérobie). Parmi les levures, c'est le *Saccharomyces*

boulardii (champignon unicellulaire, non présent dans la flore intestinale humaine, résistant naturellement aux antibiotiques) qui est le plus utilisé (59).

Il ne s'agit pas de les confondre avec les Prébiotiques. Ce sont des fibres alimentaires solubles non digestibles par les enzymes de l'intestin humain qui favorisent la croissance des bactéries intestinales et concourent par ce biais à maintenir l'équilibre de l'écosystème intestinal. Les plus utilisés sont l'Inuline, les Fructo-oligosaccharide, le Lactulose et les Galacto-oligosaccharides. Ils sont présent naturellement dans certains aliments (comme l'oignon, l'ail, le poireau…) mais sont également vendus en comprimés. Ils représente schématiquement « l'alimentation » propice aux « bonnes bactéries » intestinales.

Les Symbiotiques sont des produits constitués de probiotique(s) et de prébiotique(s).

b. **Historique** des probiotiques :

Le bénéfice des bactéries est loin d'être une découverte récente. L'utilisation des bactéries et des levures est fréquente dans l'agro-alimentaire (pain au levain, bière, vin, fromage, yaourt, choucroute…). Cependant ces produits ne sont pas au sens strict des probiotiques car ils n'ont pas été étudiés comme vertueux pour la santé.

-Vers 9000 ans av JC : Découverte des premiers produits fermentés alcoolisés (60).

-XVIe s : Description de la **"yellow dragon soup"** ou « soupe jaune » par Li Shizhen (médecin chinois de la cour du prince Chu), faite à partir d'excréments et utilisée pour le traitement d'infections digestives, de diarrhée ou constipation (61).

-1818 : Dr Ignace P. Semmelweis, Obstétricien Hongrois constate que la fièvre puerpérale tue 18% de ses patientes. Il émit **l'hypothèse de « particules de contamination »** véhiculées par les étudiants passant des salles de dissections aux

salles d'accouchement. Le lavage des mains dans son service fit chuter le taux de mortalité à 1,3%.

- 1856 : Louis Pasteur (chimiste et physicien Français, pionnier de la microbiologie) : étude des fermentations et invention de la pasteurisation (62).

- Début XXe : Ilya Ilitch dit Elie Metchnikoff (zoologiste Ukrainien, prix Nobel de 1908 pour ses travaux sur la phagocytose) constate que les Bulgares, grands consommateurs de yaourts, ont une meilleure longévité et santé. Il publie un livre en 1907 The Prolongation of Life, Optimistic sudies qui suppose que les bactéries lactiques (des lait fermentés) peuvent modifier la flore intestinale en éliminant les bactéries nuisibles et en favorisant les bactéries utiles à l'organisme.

-1906 : Dr Henry Tissier (Pédiatre Français, élève de Pasteur) : observe que les bactéries en forme de Y sont en abondance dans les selles des enfants sains et rares chez les enfants atteints de diarrhée. Il nomma cette bactérie *Bacillius bifidus,*

-1917: Pr Alfred Nissle (Médecin Allemand) : isole une souche d'E. coli non pathogène dans les selles d'un soldat qui n'avait pas présenté d'entérocolite lors d'un épidémie de shingellose.

-1920, Dr Henri Boulard (scientifique Français) : découverte en Indochine de la levure *Saccharomyces cervisiae boulardii* dans les peaux de litchi et de mangoustans que la population locale mâchait afin de lutter contre le choléra (63).

-1965 : Lilly DM et Stillwell RH (Chercheurs) : première définition des probiotiques : « substance sécrétées par un organisme qui stimule la croissance d'un autre » (64)
-1974 : Parker : Elargissement de la définition des probiotiques aux : « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre intestinal » (65)

- 1978 : Pr Tomotari Mitsuoka : **Premières méthodes de culture** de la flore

intestinale. Il découvre de nombreux micro-organismes, répertoriés dans son ouvrage Intestinal Flora and Health publié en 1978 (66).

- 1991 : Roy Fuller (microbiologiste britannique) : nouvelle définition afin d'exclure toute ambiguité possible concernant les antibiotiques : « micro-organisme ajoutés à l'alimentation et influençant de manière bénéfique l'hôte en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale ». Il insiste sur la **viabilité** des probiotiques une fois ingérés.

- 2002 : Définition actuelle par L'OMS et la FAO des Etats Unis.

c. **Modes d'action**:

La recherche ayant davantage exploré les vertus des probiotiques intestinaux, ce paragraphe concerne donc seulement ces souches. Parmi les hypothèses d'action des probiotiques, on retrouve des rôles proches de ceux du microbiote commensal :
- Le **renforcement de la l'imperméabilité de la barrière intestinale,** par augmentation de la production de mucus et par action des jonctions serrées.
-Une **compétition avec les autres bactéries**, en utilisant les substrats présents et en entrant en compétition d'adhérence sur la paroi avec les «mauvaises bactéries ».
- Un **effet anti-microbien, par production** de **bactériocines et d'acide lactique**, capable de détruire les bactéries pathogènes.
- Une capacité d'**immunomodulation,** avec stimulation de l'immunité innée (production de cytokines Th1) et de l'immunité adaptative (production d'IgA) (5).
- La f**ermentation,** à l'origine d'une production d'acides gras à chaines courtes comme le butyrate, bénéfiques pour l'humain.
- La production de **vitamines** (B…), d'acides aminés…
- Etre **facilitateur de la digestion** par production d'enzyme (lactase…)

Les **propriétés d'une souche probiotique lui sont propres et non généralisables**. Les probiotiques modifient de manière **transitoire** la flore digestive (67, 84). Leur **action est complexe, multiple et variable** selon le probiotique.

d. **Effets indésirables**

Les probiotiques sont à court et moyen termes majoritairement inoffensifs (68). On ne retrouve pas d'études dans la littérature concernant leurs effets à long terme. Pour les probiotiques à visée digestive, les effets indésirables bénins sont assez rares, à type de ballonnements, gaz ou constipation (69). Des effets plus sévères sont possibles. Les probiotiques exposeraient en théorie à quatre risques : **les infections, les transferts de gènes, l'activité métabolique délétère, l'immuno stimulation excessive. (**Nous ne développeront pas ces deux derniers risques, par manque de données probantes.)

Concernant les infections, des effets secondaires graves ont été répertoriés. Il s'agit **d'infections systémiques suite à la prise de probiotiques.** La contamination systémique se ferait par translocation bactérienne en cas d'altération de la muqueuse intestinale ou par voie endogène (cathéters veineux).

> Pour les ***Lactobacilles***, 7 bactériémies non mortelles ont été rapportées entre 1997 et 2007, dans un contexte de prise de probiotiques (68). Les patients immunodéprimés seraient les plus à risque (71).

>**Concernant le *Saccharomyces boulardii* :** une étude (68) regroupant les effets indésirables entre 1997 et 2007 a retrouvé 31 cas de fongémies, dont 21 des patients prenaient des probiotiques. 11 décès étaient directement imputables aux probiotiques. En 2007, un article décrit 92 infections à *S.boulardii* chez des prématurés, dont la plupart des patients étaient atteints d'affections digestives et/ou porteur de KT veineux (73). Cela a conduit l'ANSM à contre indiquer les probiotiques à base de *S. boulardii* pour les patients immunodéprimés, en état critique et porteurs de cathéter veineux centraux. Les sachets et gélules ne doivent pas être ouverts dans la chambre du patient et les professionnels de santé doivent porter des gants pour les manipuler, les jeter immédiatement après usage et se laver les mains (avis ANSM 2018) (77).

>Concernant les ***Bifidobactéries***, le rapport EFSA 2012 rapporte un cas isolé de bactériémie due aux *Bifidobactéries*, chez nouveau né de petit poids. Les *bifidobactéries* sont considérées comme non pathogènes.

>Une contamination bactérienne d'un prématuré par un **probiotique mixte**, en 2014, aux Etats unis a causé une mucormycose provoquant le décès du nourrisson. Suite à cela, la FDA a rappelé que l'usage des probiotiques est déconseillée aux personnes dont le système immunitaire est affaibli par l'âge, une maladie ou un traitement (74).

>Concernant les probiotiques vaginaux, les effets indésirables semblent extrêmement rares. Une revue de la littérature de 2017 retrouve seulement 2 cas d'effets indésirables : un œdème et érythème vaginal et une brûlure vaginale (75).

Concernant les transferts de gènes, la crainte est que les probiotiques soient en mesure de transférer des gènes de résistance aux antibiotiques aux bactéries commensales du tube digestif. Cet évènement, considéré comme très rare est néanmoins réel (76). Une analyse génomique des souches devrait être faite avant de recommander les probiotiques en pratique clinique.

En bref:

- Les probiotiques sont **majoritairement inoffensifs**.
- Ils sont **contres indiquées** chez les patients à risque (porteurs de **cathéters veineux centraux, immunodéprimés ou en état critique**), notamment pour le Saccharomyces boulardii.
- Ils seraient déconseillés aux patients présentant un tableau de souffrance digestive (pancréatite…), aux patients à risque d'endocardite.
- La question des femmes enceintes, allaitantes et des prématurés reste controversée. Le Vidal préconise un principe de précaution.
- Attention au manuportage des probiotiques de type *S.boulardii* par l'entourage des immunodéprimés ou porteurs de cathéters veineux.
- Attention aux conditions de conditionnement et de conservation (éviter l'humidité).

e . **Législation**

Afin d'obtenir l'appellation « probiotique », certaines conditions à satisfaire sont nécessaires:

- Identification précise phénotypique et génotypique : la souche doit être connue, selon la nomenclature internationale en vigueur. Domaine, Phylum, Classe, Ordre, Famille, Genre, Espèce voire sous espèce…doivent être précisés car les propriétés du probiotique sont portées par une souche spécifique (78).

- Critère technique : stabilité dans le temps : le probiotique doit être capable de survivre aux procédés de production (dessiccation, congélation, chauffage, réhydratation). Le stockage doit être optimal.

- Critères fonctionnels: Résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives ; capacité à s'attacher à la muqueuse digestive malgré le péristaltisme ; capacité d'immuno-stimulation et capacité à produire des bactériocines. Les micro organismes doivent arriver au moins en partie vivants sur le site d'action : le colon.

- Evaluation de la dose nécessaire à ingérer : elle doit être suffisamment importante pour obtenir une concentration minimale nécessaire dans chaque partie du tube digestif. Le dosage est différent selon la souche de probiotique. En moyenne est préconisé 10^9 à 10^11 UFC/dose (avis AFSSA 2005).

- Critère de sécurité= d'innocuité : Le probiotique doit être dénué de pathogénicité et ne pas être porteur ou en mesure d'acquérir facilement des gènes de résistance aux antibiotiques (76). Il existe des dénominations pour déterminer les produits sans danger : le **QPS** (Qualified Presumption of Safety), délivré par l'EFSA (Europe) et le statut **GRAS** (Generally Regarded As Safe) délivré par la FDA. En France, l'innocuité est évaluée en fonction de 4 critères par l'AFSSA 2002 : la définition taxonomique, les connaissances disponibles, la sécurité et l'utilisation prévue (5,79).

Les probiotiques utilisés à des fins thérapeutiques en France :

En 2018, seul **4 médicaments** probiotiques à visée digestive disposent d'une **AMM** en France. Ce sont l'ULTRALEVURE (*Saccharomyces boulardii*), le BACILOR (*Lactobacillius casei rhamnosus 35*), le CARBOLEVURE (*Saccharomyces cervisiae*) et le LACTEOL (*L. fermentum et delbrueckii*). Ils sont indiqués dans le traitement d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation, chez l'adulte et l'enfant de > 2 ans. Leur SMR est insuffisant (avis HAS 2005). Ils ne sont pas recommandés par le VIDAL (avis 2017, par « absence de preuve d'efficacité » chez l'adulte et « efficacité non clairement établie). Ils ne sont pas remboursés.

A visée gynécologiques, deux médicaments ont l'AMM,. Ce sont le FLORGYNAL et le TROPHIGIL (*Lactobacillus casei var rhamnosus döderleini* en association avec de l'oestrogène). Ils sont indiqués dans la vulvo-vaginite atrophique par carence oestrogénique. Ils sont remboursés à 30% par la sécurité sociale.

Les autres probiotiques ont perdu depuis avril 2017 la dénomination de « dispositif médicaux » pour celui de « compléments alimentaires » suite à l'avis de ANSM (80). Ils ne requirent donc pas d'AMM. Ils sont examinés par l'AFSSA puis répertoriés auprès de la DGCCRF (81). Ce changement de statut a comme conséquence une moindre réglementation de la qualité des produits. Les compléments alimentaires n'ont pas besoin des preuves solides d'efficacité pour être commercialisés.

En résumé :

- **Les probiotiques sont en vente sans ordonnance,** en pharmacie, en para pharmacie, en magasins « spécialisés » (type magasins biologiques), sur Internet…
- Exceptés les dispositifs médicaux que sont l' ULTRALEVURE, le BACILOR, le CARBOLEVURE , le LACTEOL, le FLORGYNAL et le TROPHIGIL, tous les produits contenant des probiotiques sont des compléments alimentaires.
- Tous les probiotiques ont un **Service Médical Rendu insuffisant (en 2017).**
- **L'ANSM n'est pas en faveur des prescriptions de probiotiques (80) bien qu'aucune recommandation clairement établie ne soit rédigée.**

f. **Ventes de probiotiques en France**

Il est difficile d'obtenir des données chiffrées des ventes françaises de probiotiques, en officines ou ailleurs. En effet, la base de donnée de l'assurance maladie, EGB (« Echantillon Généraliste des Bénéficiaires ») permet de répertorier uniquement les délivrances des médicaments remboursés. On peut estimer les ventes à l'aide des chiffres de SYNADIET (syndicat national des compléments alimentaires). En 2017, les **compléments alimentaires** en France représentent **1,8 milliard €** de chiffre d'affaires (TTC). La croissance est de 5,8 % par rapport à 2016 notamment grâce au secteur « DIGESTION » (de +15,1% par rapport en 2016 en pharmacie et + 9,7 % en parapharmacie). Les secteurs les plus dynamiques sont les probiotiques et la phytothérapie. L'enjeu financier est donc loin d'être anodin.

g. Un mot sur les **probiotiques alimentaires**

La définition de probiotique n'exclut pas de considérer les aliments composés de micro-organismes vivants comme des probiotiques du moment qu'il existe une preuve scientifique à leur bénéfice sur l'humain. Ils sont donc utilisés par certains industriels alimentaires. En 2009, l'OMS s'est interrogée sur les bénéfices réels des aliments censés contenir des éléments favorables à la santé, notamment ceux enrichis en probiotiques (ex: Activia). Le **manque de données valables** pour soutenir des arguments de santé a conduit l'OMS en 2010 à **retirer de nombreuses allégations santé**. Depuis, l' AESA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) demande aux industriels d'étayer leurs arguments par des preuves scientifiques avant d'attribuer une allégation. A ce jour, aucune allégation de santé concernant les probiotiques déposée par les industriels n'a été reconnue comme valable (69) en dehors de l'effet bénéfique du yaourt *Lactobacillius delbrueckii bulgaricus* et *Streptococcus thermophilius* dans l'intolérance au lactose (83).

3. **Le rôle potentiel d'une dysbiose dans certaines pathologies**

Cette dernière décennie, le microbiote intestinal est devenu un sujet de recherche considérable. Il laisse entrevoir des mécanismes physiopathologiques méconnus et permet d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques. Les découvertes sont cependant difficiles à interpréter car les inter-relations (métaboliques, immunitaires…) sont multiples et complexes. Le rôle du microbiote est suspecté dans la pathogénie de certaines pathologies digestives (intestin irritable…) mais aussi de pathologies très éloignées du monde de la gastroentérologie (parkinson, autisme …). Certaines études semblent prometteuses.

Il est important de séparer les connaissances concernant la compréhension du rôle du microbiote et celui d'une potentielle efficacité d'un probiotique. C'est pourquoi les paragraphes suivant seront en 3 parties : physiopathologie et rôle du microbiote, études des probiotiques, recommandations éventuelles.

A. **Pathologies digestives**

Depuis l'avènement de la métagénomique, les chercheurs ont constaté des **différences dans le microbiote intestinal** des personnes saines et des personnes atteintes de maladies telles l'obésité, les MICI … Ces travaux ont permis d'identifier les vertus protectrices de certaines bactéries commensales permettant de créer une nouvelle génération de probiotiques conçus pour soigner. Ces traitements doivent désormais **prouver leur efficacité** au même titre que les molécules pharmaceutiques avant d'arriver sur le marché. (84)

En janvier 2018, l'analyse Cochrane s'est prononcée concernant les probiotiques à visée digestive. Les résultas sont clairs : les études actuelles **semblent suggérer un bénéfice** concernant les diarrhées et les symptômes intestinaux mais les études menées jusqu'à présent ont été **trop hétérogènes et imprécises**. Des études supplémentaires sont nécessaires (85).

a. Gastro-entérite aiguë (GEA)

Chez l'enfant

La diarrhée infectieuse liée à la gastro-entérite aiguë est un défi sanitaire à l'échelle mondiale. Elle cause annuellement 2,2 millions de décès dans le monde, ainsi que de nombreux cas de malnutrition, malabsorption…

Physiopathologie:

En cas d'infection à Rotavirus, le virus se multiple dans les entérocytes, provoquant une diminution de la capacité de digestion et d'absorption des nutriments à l'origine d'une diarrhée osmotique, sécrétoire et malabsorptive.

Quid des probiotiques

La méta-analyse COCHRANE 2010 (regroupant 63 essai portant sur 8041 enfants et nourrissons) retrouve une diminution d'environ **25 heures de diarrhée et une réduction de 59 % du risque de prolongation de la diarrhée pendant quatre jours ou plus** lors de la prise de probiotiques. Les études comparaient des probiotiques différents, ne permettant qu'une estimation approximative de leur impact. Les résultats sont encourageant (86).

Des études évaluant l'impact d'un seul probiotique pris en sus de la réhydratation orale versus réhydratation orale + placebo, ont donné des résultats favorables :

-***Lactobacillius Rhamnosus GG*** **: diminution significative la durée de la diarrhée (110h vs 123h)** chez des enfants hospitalisés pour une GEA (87).

- ***Saccharomyces boulardii*****: diminue significativement le risque de persistance de la diarrhée à 3,6j et 7j** (Méta-analyse de 5 essai randomisés ; 619 enfants) (88).

- ***Lactobacillus reuteri Protectis*** : **diminution significative de la durée et du nombre des selles (à J 2 : 2 selles de moins par jour et à J3 : 1, 5 selles de moins)** dans une étude randomisée double aveugle concernant 40 enfants de 6 à 36 mois hospitalisés. Une méta-analyse de confirme cette tendance (90).

Ce bénéfice est à corréler à l'état de santé des enfants Européens, ayant peu de risque de déshydratation. Le bénéfice clinique d'une diminution d'une journée de diarrhée semble peu pertinent pour la population générale.

Recommandations

-Europe: La société européenne de pédiatrie (L'ESPGHAN) recommande :

***L. Rhamnosus GG* ou *S. boulardii* pendant 5 à 7 j, e**n complément à la réhydratation.(Recommandation forte, preuve faible) (91)

-Mondiale : La WGO préconise les mêmes probiotiques (niveau de preuve 1), ainsi que le *Lactobacillus reuteri DSM17938* 10^8 CFU pour une durée de 5-7 jours, (niveau de preuve 2).

-Française : pas de recommandation en faveur d'une prescription.

Chez l'adulte

Quid des probiotiques

- Les probiotiques permettraient une **réduction de la durée de diarrhée de 29 heures** (93-94).

- L'analyse spécifique du *Lactobacillus* a montré une **réduction de la durée de la diarrhée de 0,7 jour** (intervalle de confiance 95%, 0,3 à 1,2 jour) par rapport au placebo (95,96). Tous les probiotiques n'ont donc pas la même efficacité.

Recommandations

-En France : pas de recommandation en faveur des probiotiques.

-International : La WGO recommande le *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* ou les souches de *Saccharomyces cerevisiae*, avec un niveau de preuve 2.

b. Prévention de la diarrhée

Certaines publications concernent l'intérêt des probiotiques dans la prévention de la diarrhée, notamment celle du voyageur, nommée « la turista ». Les germes en cause sont principalement des bactéries (Shingelle, Salmonelle…) et parfois des virus. Elle touche environ 40% des voyageurs soit 4 millions de français / an. La contamination se fait par l'ingestion d'eau ou d'aliment souillés par des selles.

Etudes des probiotiques

Les études sont limitées. On retrouve en 2005, une méta analyse incluant 12 études et 4709 patients. Les probiotiques (hétérogènes) ont été commencé 2 à 7 jours avant le départ et continué tout le voyage. La **diminution d'incidence** de diarrhée constatée est de **15%** (97).

Une autre méta analyse de 2007 conclue que le *S. boulardii* ou un mélange de *L. rhamnosus GG et de B. bifides* est un moyen de **protection** contre turista (98).

Recommandations

France : ces études ont un **niveau de preuve insuffisant** pour des recommandations. Les résultats sont plutôt encourageants.

=> Concernant les enfants, il ne s'agit pas de prévenir uniquement la turista mais les diarrhées en général. Les données de la littérature sont contrastées. L'enrichissement des laits infantiles en probiotiques dans cet objectif n'est pas recommandé mais en pratique de nombreux laits du 1er au 3e âge le sont (GALLIA BEBE EXPERT, GALLIAGEST ; PICOT AC , AT …)

c. La diarrhée associée aux antibiotiques

La prise d'antibiotique par voie générale perturbe transitoirement le microbiote intestinal, avec un retour à la normale environ 6 semaines après le début du traitement (99). En cas de prise répétées, les conséquences sur le microbiote sont diverses selon les individus (100).

Chez l'enfant

Etudes

-Le ***L. rhamnosus GG*** **et le** ***S. boulardii*** sont les probiotiques les plus appropriés, selon les méta-analyse COCHRANE 2015 et 2011. La qualité de preuve est modérée. Il est prématuré de tirer des conclusions pour la pratique clinique sans confirmation par une étude randomisée (103, 104).

- **Diminution de moitié du risque de diarrhée avec le *L. rhamnosus GG*** à forte dose (5 à 40 10^9 UFC/j) dans l'essai clinique de Mantegazza (2017) comparant l'apparition de diarrhée sous antibiotiques chez des patients prenant du *L. rhamnosus GG* (n: 773) versus placebo (n: 802). Le résultat est significativement (P < 0.001) favorable aux probiotiques : le groupe probiotique a présenté **9%** de diarrhée (n : 174/773) et le groupe placebo **20%** (n: 201/802) (102).

Recommandations

-Europe et mondial : ESPGHAN 2016 et WGO 2017 : **recommandation dans les contextes à risque (jeune âge, comorbiditées, type ou durée d'antibiotique, état de l'enfant, antécédent de diarrhée post antibiotique, hospitalisation)** de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG (dose incertaine, environ > 1-2 10^10 CFU/j). Recommandation forte avec niveau de preuve modéré pour ESPGHAN (105), niveau de preuve 1 pour la WGO.

-France : Le référentiel français de la prise en charge des pathologies digestives de l'enfant (2016) confirme ces recommandations. Le probiotique doit être pris dès le début de l'antibiothérapie et poursuivi 2 semaines après la fin de celle-ci (5).

Chez l'adulte

Etudes : La méta-analyse de Blaabjerg de 2017 (17 essais cliniques randomisés; 3631 participants) ne retrouve pas de différence significative. Les études incluses dans cette méta-analyses sont de qualité de preuve modérées.(101)

Recommandations : Pas de recommandation

d. Prévention du Clostridium Difficile

Les infections digestives à Clostridium difficile sont un modèle d'altération du microbiote intestinal par des facteurs iatrogènes. Les facteurs de risque sont multiples : antibiothérapie, grand âge, chimiothérapie, hospitalisation, immuno-dépression, co-morbidités. Leur taux de récidive est important : 20% après un 1er épisode puis à 60% après une première récidive. Les résistances au traitement (Métronidazole, Vancomycine) expliquent en partie ces récidives souvent précoces.

Rôle du microbiote

L'analyse du microbiote révèle qu'il ne s'agit pas du seul mécanisme en cause. En effet, l'administration d'antibiotique provoque une baisse de diversité du microbiote, une moindre résistance à la colonisation, le développement d'espèces opportunistes et l'augmentation de la synthèse de protéines pro-inflammatoires. Ces perturbations favorisent la colonisation et l'infection par *C. difficile*, qui contribue lui aussi à cette dysbiose. Ce cercle vicieux s'entretient au fur et à mesure des récidives (106).

Cette théorie est soutenue par des analyses de microbiote fécal, dont la diversité est altérée après 2 épisodes d'infection à *C. Difficile*. L'hypothèse d'une modulation du microbiote intestinal pour prévenir les infections semblent donc pertinente.

Etudes

Chez l'adulte:

- **Les probiotiques sont efficaces pour prévenir le *C. Difficile* associé aux antibiotiques lorsque le risque d'infection est > 5%** mais est inefficaces quand le risque est de ≤5%, selon COCHRANE 2017 (méta-analyse de 31 essais contrôlés randomisés soit 8672 patients). Les probiotiques étudiés sont variables d'une étude à l'autre. Le niveau de preuve est faible à modéré (107).

Chez l'adulte et l'enfant

- Des preuves de qualité modérées suggèrent que la prise de **probiotiques en prévention d'une infection à *C. difficile* est efficace en particulier chez les**

patients prenant 2 antibiotiques ou plus et chez les patents hospitalisés avec un risque d'infection à Clostridium difficile de > 5%, selon une méta-analyse de juillet 2018 comprenant 18 essai clinique randomisés, soit 6851 participants (108,109).

- Le traitement préventif permettrait d'éviter les symptômes du *C. difficile* plutôt que de l'infection elle même (107).

Chez l'enfant

-La méta-analyse COCHRANE 2013 (23 essais contrôlés randomisés ; 4213 patients) trouve des résultats de qualité modérée suggérant que **les probiotiques sont tout à la fois sûrs et efficaces** pour prévenir la diarrhée à *C. difficile,* suite à la prise d'antibiotique. Comme les diarrhées sévères associées aux antibiotiques chez les enfants représentent une **minorité de cas**, il ne convient pas encore de suggérer d'emblée des probiotiques à l'enfan**t** débutant une antibiothérapie (107).

Recommandations

- La grande hétérogénéité des études aux résultats contradictoires et comprennant souvent des biais méthodologiques limite les recommandations (39).

- Chez l'enfant, l'ESPGHAN 2016 recommande le *S. boulardii* avec un niveau de preuve bas (105).

Le transfert de matière fécale

L'alternative des probiotiques dans la modulation du microbiote intestinal pour traiter l'infection digestive à *C. Difficile* est le transfert de matière fécale (TMF). Il s'agit de transférer dans le tube digestif du patient une suspension fécale d'un sujet sain. L'objectif est de réintroduire une communauté de micro-organismes « saine » afin de corriger la dysbiose. Différents modes d'administration sont possibles (lavement par voie anale, sonde naso-gastrique et plus récemment gélule de selles congelées) et tous semblent d'efficacités similaires.

Ce traitement, initialement décrit en 1958 par Eiseman (113) a été développé en Finlande suite à l'augmentation de la virulence des souches de *C. difficile* et l'augmentation des rechutes (114). De nombreuses études montrent un taux de

succès excellent, proche de 80- 90%, dans le traitement des infections à *C. Difficile* récidivantes, avec une excellente tolérance et une guérison durable (114).

En France, ce traitement est recommandé en cas d' infection à *C. Difficile* multi-récidivante. Les conditions de don de selles sont assez strictes, car le risque de transfert d'agent pathogène n'est pas négligeable (115). Les dons se font par les proches, minutieusement sélectionnés.

Actuellement la TMF semble une voie de recherche prometteuse. Plus de 220 essais cliniques sont en cours (voir sur le site https://clinicaltrials.gov), dans des situations aussi diverses que l'intestin irritable, l'autisme, la dépression …(116)

e. le Syndrome de l'intestin irritable

Anciennement nommé colopathie fonctionnelle, le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie intestinale chronique dont le diagnostic repose sur les critères de ROME IV, associant des troubles du transit à des douleurs abdominales chroniques. Cette maladie touche 10% à 20% des populations occidentales (117). Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle.

Physiopathologie et rôle du microbiote :

De nombreux facteurs étiologiques, intriqués entre eux, sont en cause : le stress, les facteurs psycho-sociaux, l'alimentation, la communication cerveau-intestin, l'hypersensibilité viscérale, la perméabilité intestinale, la micro-inflammation, la motilité intestinale et la dysbiose. Pour mieux comprendre pourquoi les probiotiques peuvent avoir un intérêt dans cette pathologie, nous allons développer ces facteurs.

-Dysbiose: l'analyse des microbiotes de patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable montre une moindre diversité bactérienne (117,119) avec une raréfaction des *Bifidobatérium, Bacteroidetes, Lactobacilius* et une augmentation de certains *Firmicutes* et *Entérobactéries* (120) et de levures, comparativement aux sujets sains. La profondeur de l'altération du microbiote semble corrélée à l'intensité des symptômes digestifs (121). Aucune signature microbiotique caractéristique de la

maladie n'a encore été démontrée. La dysbiose peut être secondaire à un épisode de gastro-entérite aiguë. Le syndrome de l'intestin irritable est alors dit « post infectieux ». Cela représenterait 15 à 20 % des cas de syndrome d'intestin irritable et serait plus élevé si la gastroentérite est bactérienne ou parasitaire (49).

Des auteurs ont également décrit une pullulation microbienne dans le grêle trois fois plus fréquente que dans la population générale (122). Son rôle dans la maladie reste encore mal établi. Cette dysbiose serait à l'origine d'une diminution des bactéries utilisant les lactates et une augmentation de celles produisant du sulfure d'hydrogène, conduisant à une **diminution d'assimilation du lait et une augmentation des gaz**. La modification de l'activité fermentaire modifierait les taux de produits de fermentation notamment ceux issus de la fermentation des hydrates de carbone = les **AGCC** (ex: le butyrate). Ces produits de fermentation, capable d'interagir localement et à distance avec de nombreuses fonctions motrices, influencent par exemple la relaxation post prandiale de l'estomac (124,125). Leur modification peut se traduire cliniquement par un syndrome dyspeptique (126).

-Stress et microbiote sont intriqués : il modifierait la composition du microbiote par ses effets sur les sécrétions intestinales et l'accélération du péristaltisme.

-Alimentation: Les aliments fermentescibles accentueraient les symptômes au cours de la maladie. Plusieurs études ont rapporté un bénéfice d'un régime « FODMAPS » (127,128). Ce régime préconise une diminution des aliments fermentescibles, Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharide And Polyols (Fruits : pomme, poire, cerise, prune, fruits secs et oléagineux … ; légumes : artichaut, asperge, chou, poireau, ail, oignon, légumes secs, champignons…; produits laitiers ; produits céréaliers : blé en grande quantité, orge, seigle ; autres : fructose, miel, sirop d'érable, édulcorants…). Ce régime semble efficace sur le court terme pour certains patients (129) mais entraine une diminution de la diversité du microbiote (130) et ses effets sur le long terme sont méconnus (131).

L'axe intestin-cerveau (cf rôle du microbiote intestinal)

Perméabilité intestinale, micro-inflammation, hypersensibilité viscérale:

Des modifications de l'immunité intestinale et de l'immunité systémique ont été observées chez les patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable. Elles suggèrent une plus grande capacité à reconnaitre les composants bactériens et une plus grande perméabilité intestinale. De plus, une altération de la barrière épithéliale intestinale a été décrite (132) et semble associée à une augmentation des translocations, potentiellement à l'origine d'une micro-inflammation. Cela contribuerait à un état d'hypersensibilité viscérale (132). Un lien est supposé entre la dysbiose et l'hypersensibilité viscérale.

Motilité intestinale: le temps de transit est dépendant de différents facteurs : l'alimentation, le stress et le profil bactérien. Une corrélation négative entre richesse du microbiote et consistance des selles a été rapportée (133). Les modifications de la conjugaison des acides bilaires par la dysbiose intestinale accélèreraient également le transit, par un excès d'acide biliaire endoluminal (134).

Au vu de ces connaissances, tenter de moduler le microbiote constitue une démarche thérapeutique logique (135). La complexité du microbiote et ses multiples interactions rendent cette **modulation compliquée et imprécise**. Les moyens possibles sont: la modification de l'alimentation, les probiotiques (dont l'approche reste empirique malgré les premières études sur le sujet) (135), les prébiotiques (peu étudiés à ce jour) et les transferts de matières fécales.

Etudes des probiotiques

Dans le cas particulier du syndrome de l'intestin irritable, l'étude de l'efficacité des probiotiques est limitée par un biais majeur. En effet, les traitements sont évalués contre placebo. **Hors en cas de syndrome de l'intestin irritable le placebo**

améliore à lui seul les patients dans plus d'un tiers des cas voire jusqu'à 40 à 50% (136).

Dans les revues de la littérature et méta-analyses, les **résultats sont contradictoires**, parfois même au sujet d'une même souche probiotique (5). Cependant certaines souches semblent encourageantes pour améliorer les symptômes cliniques, par rapport au placebo, comme le *Bifidobacterium infantis 35624* (efficacité modérée)(131) ou le *Lactobacillus plantarum 299v* (efficacité potentielle) (112).

Recommandations

Les effets semblent globalement bénéfiques mais les études sont de qualité faible, étudiant de faibles effectifs, des populations hétérogènes, des souches et des posologies différentes. En France, la Société nationale française de gastro-entérologie (**SNFGE**) recommande le Bifidobacterium infantis 35624 en 2e intention thérapeutique (136).

Au niveau mondial, la WGO recommande un plus grand nombre de probiotiques dans l'objectif d'une « amélioration de la perception globale des symptômes », dont le *S.boulardii CNCM I-745* et un mélange *L. rhamnosus NCIMB 30174, L. plantarum NCIMB 30173, L. acidophilus NCIMB 30175, et Enterococcus faecium NCIMB 30176,* de niveau de preuve 2 (137).

Transplantation de matière fécale

Plusieurs études ont été réalisées depuis une trentaine d'années, toutes favorables à court et long terme (138). Dans la forme « constipation », l' amélioration globale est constatée chez 89% des patients et le transit est normalisé chez près d'un patient sur 2 (139). Dans la forme « diarrhéique » ou « mixte », l' effet bénéfique est significatif à 3 mois : 65% vs 43% (p=0.049) (140).

La TMF est prometteuse dans ces études pilotes. Des études randomisées sont en cours afin d'envisager une recommandation en pratique clinique.

f. Les maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Les MICI regroupent 2 pathologies distinctes: la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles touchent principalement les pays occidentaux, avec environ 2,5 millions de cas en Europe, dont 150 000 en France (en 2015) (141). L'analyse des microbiotes intestinaux observe une forte instabilité du microbiote dans le temps, avec la présence de 30% de bactéries inhabituelles et une restriction de diversité (diminution des *Firmicutes*, présence de *E coli adhéro-invasif*, plus d'*Entérobactéries*, moindre diversité de *Faecalibacteria*). Même en phase de rémission, les profils de microbiotes des patients souffrant de MICI sont très différents des sujets sains (142). Deux groupes de bactéries ont été déterminés :

-Les **protectrices**, induisant une tolérance immunitaire comme *Feacalibacterium prausnitzii* ou *Bifidobacterium*…, souvent moins présentes en cas de MICI

- Les **aggravantes** comme *E. Coli adhérente et invasive (*retrouvée chez 30 à 40% des patients atteints de maladie de Crohn) et *Enterococcus feacalis* (143).

L'influence de cette dysbiose comme cause ou conséquence est difficile à déterminer. Elle pourrait participer à une activation chronique et inappropriée du système immunitaire intestinal, conduisant à une inflammation chronique.

Les facteurs inducteurs de dysbiose au cours des MICI sont multiples :

-Génétique : avec la mutations de certains gènes (VDR, LCT…)

-Héréditaire : 5% de risque avec un parent au 1er degré touché pour les Crohn …

-Alimentaire : l'**entérotype Bacteroides** (= régime riche en protéines animales) est associé à un risque plus élevé de MICI (144), à l'inverse de l'**entérotype Prevotella** (lié au régime riche en hydrates de carbone (fruits et légumes).

- Implications probables : Epigénétique (144), certaines infections, certains traitements (145). Selon certains auteurs (146), même de courte durée, ces antibiotiques perturberaient le microbiote sur le long terme et favoriseraient l'apparition de MICI -essentiellement la maladie de Crohn- (147) en particulier en cas de traitement dans la petite enfance (148).

Rectocolites hémorragique

Etudes

- COCHRANE 2011 et 2017 : études trop faibles (peu de patients, petit nombre d'évènements, risque élevé de biais) : preuves insuffisantes (149).

- L'association *Bifidobacterium spp* et *Lactobacillius acidophilus* semble bénéfique afin d'espacer les rechutes. L'étude, réalisée sur 12 mois est de faible échantillonnage (29 patients). La prise du probiotique en plus de l'immunosuppresseur (5ASA) montre une différence significative de 21,4% de rechute entre le groupe probiotiques versus 73,3% dans le groupe placebo (150).

Recommandations

En France, il n'existe pas de recommandations en faveur de traitements probiotiques (151). Ils pourraient toutefois présenter un intérêt (152). Des études supplémentaires sont nécessaires.

Ces recommandations diffèrent selon les pays. La Suisse utilise *Bifidobacterium spp*. et *L. acidophilus* ou encore *Lactobacillius rhamnosus GG*, dans les formes légères à modérées afin de reculer les rechutes (153).

Le TMF est prometteur (154). Dans l'essai clinique de Grewal et al, une rémission est obtenue dans 93% des cas à 1 an. De nouvelles études sont en cours.

Maladie de Crohn

Etudes

Les méta-analyses de COCHRANE 2006, 2008 et 2017 rapportent que les études sur ce sujet n'apportent pas d'élément en faveur d'une d'efficacité des probiotiques. Le niveau de preuve des études est faible (155).

Recommandations : Pas de recommandation.

g. Pathologies où l'implication d'une dysbiose est au stade de recherche

Les coliques du nourrisson

Les pleurs inexpliqués du nourrisson, nommés « coliques » du nourrisson sont des phénomènes mal expliqués. Le microbiote intestinal pourrait contribuer à leur pathogénèse. Des analyses rapportent que le microbiote des bébés pleureurs est moins riche en *Lactobacilles* que celui des bébés calmes (156). Le lien de causalité entre pleurs et dysbiose n'a pas été démontré.

Etudes:

Le *Lactobacillius reuteri DSM* est le probiotique le plus étudié dans cette indication. Une revue systématique de la littérature de 2017, montre que la probabilité de diminuer de > ou = 50% le temps de pleurs ou d'agitation du nourrisson est de 2,3 fois plus élevée avec le probiotique qu'avec le groupe témoin (157).

Recommandation:

Les **études sont contradictoires**. Il n'existe pas de preuve formelle d'efficacité. Le mode d'action des probiotiques sur le microbiote du nourrisson reste inconnu.

Eradication de l'hélicobacter pylori

Certains probiotiques pourraient être bénéfique à l'éradication de l'hélicobacter Pylori (HP) et à la tolérance de l'antibiothérapie nécessaire à son éradication.

Etudes :

Une récente revue de la littérature ne permet pas de conclure à l'efficacité des probiotiques utilisés conjointement à l'antibiothérapie anti-HP. Leur intérêt potentiel pour améliorer les taux d'éradication et réduire les effets secondaires des antibiotiques n'est pour autant pas écarté (158).

Recommandation:

Aucune. Les études sont trop hétérogènes et contradictoires.

Le cancer colorectal

Le cancer colorectal est un cancer fréquent et le 2e le plus meurtrier. Il représente 45 000 nouveaux cas et 18 000 décès par an en France (159). L'hypothèse du microbiote intestinal comme une des causes de la tumorigénèse est évoquée (160). Les mécanismes semblent multiples :

- Une **dysbiose** : l'observation du microbiote de tumeurs a relevé une grande présence de *Fusobacterium* et une diminution de *Firmicutes* et *Bacteroides* par rapport aux échantillons non cancéreux (161). Certaines bactéries (comme le *F. nucleatum*) semblent capables de modifier l'expression de gènes (161).

-Les **processus de fermentation coliques** et le **disulfure d'hydrogène** produit par les bactéries sulfato-reductrices pourraient avoir une action toxique sur les cellules épithéliales, engendrant des lésions de leur ADN (27).

-La **concentration d'acide biliaire** augmenterait le risque de cancer colorectal.

Recommandations

Il n'existe en 2018 pas de probiotique pour prévenir le cancer colorectal.

L'alimentation est un facteur prédisposant (45) : la fermentation des fibres est à l'origine d'AGCC, protecteur du cancer colorectal. Un **régime riche en fibres** est donc recommandé.

Cas particulier : la diverticulite :

Cette maladie **ne semble pas imputable à une dysbiose** du microbiote intestinal (162). Les études de séquençage métagénomique de biopsies coliques de 19 patients atteints de diverticulite et de 24 témoins ne montrent aucune différence de microbiote (163).

h. TABLEAU DE SYNTHESE PROBIOTIQUE et PATHOLOGIES DIGESTIVES :

	Etudes	Recommandations
Gastroentérite aigue chez l'enfant	LGG et Saccharomyces boulardii: faible niveau de preuve. Bénéfice attendus : diminution de 25h de diarrhée. (Cochrane 2010)	**ESPGHAN et GFHGNP : OUI selon le contexte.** LGG ou S.boulardii durant 5 à 7 j
Gastroentérite chez l'adulte	S. boulardii et S. cerevisiae encourageant (WGO)	NON
Prévention de la turista	S. boulardii ou mélange LGG et Bifidobacterium bifides pourraient être protecteur (98)	NON (niveau de preuve insuffisant)
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant	Niveau de preuve modéré.	**OUI selon le contexte** (jeune âge, comorbiditées, type d'antibiotique, atcd de diarrhée post antibiotiques…). (ESPGHAN 2016, Mantegazza 2017)
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'adulte	Pas de résultats probants	NON
Prévention du Clostridium Dificile lié aux antibiotiques	Effet préventif modéré du S. boulardii (COCHRANE 2013)	**OUI selon le contexte** (si risque de diarrhée sévère: jeune âge, durée antibiotique, comorbidités…) (ESPGHAN 2016 et COCHRANE 2016 et 2017)
Prévention du Clostridium Dificile lié aux antibiotiques chez l'adulte	Etudes hétérogènes et contradictoires. Oui si risque élevé de récidive de C. Difficile > 5% (Cochrane 2017)	NON, discutable si risque élevé de récidive.
Syndrome de l'intestin irritable	Méta-analyses contradictoires. Certaines souches de bactéries (Bifidobacterium infantis …) ont montré une efficacité modérée (5)	SNFGE: **OUI, en traitement de 2eme intention.**
Maladie de Crohn	Pas de d'efficacité. Preuve faible.	NON (semble inutile)
Rectocolite hémorragique	Etudes faibles (Cochrane 2011 et 2017), Bifidobacterium spp et L .acidophilus encourageant.	NON (niveau de preuve insuffisant)
Coliques du nourrisson	Etudes contradictoires. Pas de preuve d'efficacité.	NON
Eradication hélicobacter pylori	Les études ne permettent pas de conclure à une efficacité.	NON
Prévention du cancer colo-rectal	Hypothèse du rôle du microbiote dans la tumorigénèse.	NON.
Diverticulite	La maladie ne semble pas imputable à une dysbiose intestinale.	NON (inutile)

B. Gynécologie

a. Vaginite

La vaginite est définie par une inflammation de la muqueuse vaginale secondaire au développement d'une infection pathogène. Elle survient en raison d'une dysbiose du microbiote vaginal (diminution des *Lactobacilles*), favorisée par certains facteurs (douches vaginales, grossesse…). Le traitement dépend de la cause (Antifongique en cas de *Candida*, Metronidazole en cas de Trichomonas etc. Les vaginites sont dites récidivantes s'il existe plus de 4 récidives cliniques par an.

Face à l'augmentation des résistances aux traitements, des alternatives sont recherchées, notamment avec les probiotiques dont les propriétés anti-microbiennes et immuno-modulatrices semblent prometteuses.

Etudes

Il n'existe pas de probiotique permettant de se passer du traitement antibiotique ou antifongique de la vaginite.

Afin de prévenir les récidives, certaines souches semblent prometteuses, comme le *Lactobacillius crispatus* par voie vaginale, administré de manière périodique et prolongée (12 à 14j tous les 2 à 3 mois) ou le *Lactobacillius casei rhamnosus Doderleini*. **Leur niveau de preuve est insuffisant** et les études sur ce sujet présentent de nombreux biais méthodologiques les rendant peu exploitables (164).

Cas spécifique de la candidose vulvo-vaginale

La candidose vulvo-vaginale est due à une prolifération de Candida. Les facteurs favorisants sont multiples, dont l'antibiothérapie à large spectre. Le traitement de référence, antifongique, est assez efficace pour obtenir une guérison clinique. Malheureusement, il existe une résistance à ce traitement et les récidives de la candidose vaginale sont de plus en plus fréquentes.

Etudes

- **Bénéfice des probiotiques en traitement adjuvant à l'antifongique à court et moyen terme** : la Revue de la littérature de Cochrane 2017 (comportant 10 essais cliniques hétérogènes, de durée entre trois mois et cinq ans et portant sur 1656 participantes) rapporte un bénéfice des probiotiques comme traitement adjuvant aux antifongiques, en comparaison aux antifongiques utilisés seuls. Ce bénéfice concerne le taux de guérison à court terme et les rechutes à un mois, mais **ne semble pas influencer le taux de guérison clinique ou mycologique à long terme** (entre un et trois mois). Le niveau de preuve est faible (165).

- Le ***Saccharomyces cerevisiae*** en administration vaginale après un traitement antibiotique serait capable d'accélérer la clairance de la levure. Cet effet serait du aux interactions entre *S. cerevisiae* et *C. albicans (*compétition pour l'adhérence, gêne à la formation d'un biofilm…) (166).

Recommandations

Il existe peu de recommandation en France car les études sur le sujet présentent de nombreux biais méthodologique ne permettant pas de conclure (5).

Les **mesures d'hygiène simples** permettent de limiter le risque de survenue des mycoses : port des sous-vêtements en coton avec change quotidien, d'éviter les vêtements trop serrés, de ne pas garder son maillot de bain après avoir nagé en piscine, d'éviter la fréquentation répétée de lieux chauds et humides (bains bouillonnants, sauna, etc), d'utiliser du linge de toilette personnel (gant, serviette…) et d'éviter les douches vaginales.

- -VIDAL : en cas de vaginites récidivantes et invalidantes, **un traitement restaurant la flore vaginale** peut être préconisé en association au traitement antifongique.

- CNGOF : les probiotiques locaux associés à des œstrogènes locaux ont une indication chez les femmes présentant des troubles vaginaux trophiques évidents (femmes ménopausées, desquamation vaginale excessive...).

b. **Les pathologies où l'implication d'une dysbiose est au stade de recherche**

Vaginose

Une vaginose est définie par un déséquilibre de la flore vaginale (de Doderlein) avec remplacement des Lactobacilles par des micro-organismes **commensaux (***Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis…)* sans infection bactérienne. Cliniquement on retrouve des **leucorrhées abondantes et malodorantes** voire un prurit et/ou une brulure vaginale. Le métronidazole est traitement de référence. La récidive après traitement est fréquente : 58% dans l'année (étude de 121 patientes (167). L'origine de la recolonisation est inconnue : persistance de la bactérie dans les biofilms vaginaux? re-transmission sexuelle? L'utilisation de certaines souches de *Lactobacilles* pourraient limiter ces récidives. Cette perspective est prometteuse car la vaginose est une pathologie fréquente et associée à un sur-risque d'infection sexuellement transmissible et de naissance prématurée.

Etudes : Les méta-analyses et revues de la littératures, dont la dernière date de 2017, ne retrouvent **pas de preuves suffisantes** à l'efficacité des probiotiques. Les essais cliniques sont trop peu nombreux et trop hétérogènes (168,169).

Pour le CNGOF, les résultats de plusieurs études confortent dans l'idée que les probiotiques sont en mesure de maintenir l'équilibre de l'écosystème vaginal. Il semblerait qu'une **association de *Lactobacilles*** soit plus efficace qu'une seule souche (170). La voie orale semble aussi pertinente que celle locale (171).

Recommandations : Pas de recommandation. Des recherches supplémentaires (étude randomisée, contrôlée à la méthodologie claire…) sont nécessaires. Les conseils d'hygiène intime et les recommandations vestimentaires sont à privilégier car leurs erreurs sont souvent en cause (170).

Human Papilloma Virus (HPV)

Le virus de l'HPV est très répandu dans la population générale (172). 80% des femmes en sont atteintes avant l'âge de 50 ans, avec un pic vers l'âge de 20 ans (173). Il s'agit dans la plupart des cas d'une infection transitoire. Sa persistance contribue à la carcinogenèse du col de l'utérus, responsable de 3000 nouveaux cas par an en France.

Etudes :

L'influence de la dysbiose du microbiote vaginal sur la persistance de cette infection virale a été démontrée (173). Elle favorise la progression de lésions cervicales de bas grade vers des lésions de haut grade (174), indépendamment du statut HPV (175). La présence de certains *Lactobacilles* semble protecteur (*L gasseri*) quand d'autres semblent délétères *(L. iners*). L'effet protecteur de certaines souches de *Lactobacilles* vis à vis de l'acquisition et la pénétration cellulaire de l'HPV pourrait s'expliquer par la production de bactériocines et d'acide lactique, « repoussant » le virus HPV.

Très peu d'études cliniques existent sur l'éventuel rôle préventif des probiotiques au cours de l'infection par HPV. Une étude pilote menée en 2013 (176) a montré une disparition plus fréquente des lésions cervicales de bas grade HPV+ dans un groupe d'une cinquantaine de femmes traitées par probiotique oral : 2 fois moins de lésions détectables à 6 mois par rapport à un groupe de femmes non traitées. Mais aucune différence n'a été notée en termes de clairance du virus lui-même.

Recommandations : Aucune.

Les auteurs supposent que certaines souches de probiotiques (comme les *L gasseri* et *L crispatus*) pourraient prévenir l'évolution défavorable des lésions cervicales à HPV. **De nouvelles études restent nécessaires.**

Infections urinaires récidivantes de la femme adulte

Plusieurs probiotiques sont en vente sur le marché, promettant une diminution des récidives chez les femmes souffrant d'infections urinaires à répétition.

Etudes

-La méta-analyse COCHRANE 201 ne rapporte pas de bénéfice significatif comparativement au placebo. Ils n'excluent pas que ces résultats changent avec des études plus fortes méthodologiquement. (177)

-Une revue systématique de 2016 conduite par Midwifery et al a repris 20 études réalisées entre 2008 et 2015, testant des probiotiques dans la prévention ou le traitement des infections urogénitales de la femme adulte. Seules 3 études traitaient des infection urinaires. Les résultats étaient favorables aux probiotiques mais de faible niveau de preuve (178).

Recommandations

Aucune. La souche *Lactobacillius reuteri* semble encourageante.

c. TABLEAU RECAPITULATIF EN GYNECOLOGIE :

	Etudes	Recommandations
Vaginite	Etudes multiples, de petits effectifs, manquant d'homogénéité et d'indépendance.	**Possible en cas de vaginite récidivante** (VIDAL), avec une association de *Lactobacilles (de Dôderlein*), conjointement au traitement de la vaginite.
Candidose génitale	Bénéfice des probiotiques à court et moyen terme, sans effet à long terme (CNGOF et COCHRANE 2017). Faible niveau de preuve.	**Plutôt OUI** (COCHRANE et CNGOF), avec *S. cerevisiae* ou *L plantarum I1001* par voie vaginale
Vaginose	Niveau de preuve faible.	NON (Sauf en association avec de l'oestrogène, en cas de carence oeustrogénique) (CNGOF)
HPV	Besoin d'études supplémentaires.	NON
Infection urinaire féminine récidivante	Besoin d'études supplémentaires. (COCHRANE 2015).	NON

Les recommandations officielles françaises (HAS, Vidal …) n'évoquent pas l'usage des probiotiques en gynécologie, à l'exception des vaginites récidivantes fongiques (par le VIDAL), sans pour autant préciser la souche ou le dosage.

Les **règles d'hygiène classiques** sont à rappeler : éviter les antibiothérapies par voie générale dans la mesure du possible, éviter les douches vaginales, les savons et bains moussants parfumés, les sous-vêtements synthétiques et les pantalons trop étroits ou collants de nylon ; s'essuyer de l'avant vers l'arrière après les selles.

Il est très probable que les probiotiques seront utilisés en gynécologie ces prochaines années, comme traitement préventif voire curatif. Des recherches plus rigoureuses méthodologiquement restent nécessaires.

C. **Métaboliques**

Certains chercheurs défendent l'hypothèse d'un lien de causalité entre dysbiose intestinale et troubles métaboliques comme l'obésité et les diabètes (type 1 et 2). Nous allons répertorier les données objectives retrouvées afin de comprendre pourquoi cette hypothèse semble plausible.

a. Obésité

Véritable épidémie dépassant les frontières des pays industrialisés, l'obésité concernerait plus de 650 millions d'adultes dans le monde (OMS 2016). En France, la prévalence est de 15% chez l'adulte en 2013 et 3,5% chez l'enfant en 2006 (179). Le peu d'efficacité des prises en charges actuelles (les régimes provoquant souvent un effet YOYO, aggravant à long terme le poids du patient) et l'augmentation continue de l'obésité dans le monde rendent urgente la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques (12).

L'hypothèse d'une contribution du microbiote dans le développement de l'obésité existe depuis les années 2000 et sa modulation depuis 2007 (180).

Etudes

Les analyses de microbiote intestinal retrouvent un lien entre dysbiose intestinale et risque d'obésité (181). Elles observent une diminution des bactéries produisant du butyrate (rôle de régulation des graisses) (182), une diminution des *Bactéroides* (183) et une augmentation des *Firmicutes* (capables de modifier des gènes impliqués dans le stockage énergétique, entrainant une meilleure assimilation de l'énergie alimentaire et donc une prise de poids et une résistance à l'insuline) (27, 183). Ces modifications seraient à l'origine d'une inflammation chronique de bas grade, qui serait délétère pour l'organisme.

Il n'existe cependant pas de signature caractéristique du microbiote de l'humain obèse et les **résultats des analyses de microbiotes diffèrent selon les études (**184). Le *Metahit* n'a par exemple pas retrouvé de tels résultats.

Les facteurs retrouvés comme favorisant cette dysbiose sont : l'alimentation, les médicaments, le rythme circadien (185), le manque d'activité physique (186,187).

Concernant la **iatrogénie médicamenteuse**, celle liée aux **antibiotiques** est une hypothèse très étudiée. La prise d'antibiotique chez l'enfant (188) et le foetus in utéro (189,190) semble conduire à un sur-risque d'obésité, d'autant plus que les traitements sont précoces (dans la première année) (191) et répétés (192).

> Plusieurs études ont traités cette question, notamment une étude de cohorte américaine de 2014, qui a suivi 64,580 enfants. 69% des enfants ont été exposés à des antibiotiques avant l'âge de 2 ans. L**'exposition répétée** d'antibiotiques est associée à une obésité entre 2 et 5 ans, [RR], 1.11; 95% CI, 1.02-1.21 pour ≥ 4 épisodes). Ce lien est d'autant plus important que les antibiotiques sont à larges spectres (RR, 1.16; 95% CI, 1.06-1.29). L'**exposition précoce** aux antibiotiques à **large spectre** est aussi associée à l'obésité (RR, 1.11; 95% CI, 1.03-1.19 à l'âge de 0-5 mois et RR, 1.09; 95% CI, 1.04-1.14 à l'âge de 6-11 mois) contrairement aux antibiotiques à spectre étroit (188).

Cette hypothèse, bien que fortement suspectée, n'est pas encore solidement démontrée. Une revue de la littérature réalisée en 2017 n'arrive pas à conclure à un lien de causalité, les résultats des études étant contradictoires et la majorité des études ayant un faible niveau de preuve. De plus, l'obésité étant multifactorielle, des biais de confusion sont probables (193).

Au laboratoire, un lien de causalité entre microbiote intestinal et prise de poids est fortement suspecté. Sur les modèles murins, plusieurs études rapportent une suspiçion de « transmission de l'obésité » par transfert de selles. Lors d'un transfert de selles de 2 soeurs jumelles humaines (une mince et une obèse) à des souris axéniques, les souris receveuses ont reproduit le même phénotype morphologique que la donneuse (la souris recevant les selles d'humain obèse est devenue obèse et la souris recevant les selles d'humain mince est restée mince (194). De même lors d'un transfert de selles d'une souris obèse à une souris axénique de poids standard, a été observé un meilleur stockage de l'énergie issue de l'alimentation par la souris receveuse conduisant à une prise de poids (27,183).
A l'inverse, lors d'un transfert de selles d'une souris maigre à une souris obèse, cette dernière est devenue maigre (195). Les mécanismes à l'origine de cette variation de poids par une modification du microbiote intestinal ont été recherchés. Il semblerait que le système immunitaire soit en jeu. Lors d'une étude concernant des souris de tailles standard soumises à un régime hyperlipidique, les souris sont devenues obèses et les chercheurs ont constaté un appauvrissement global de leur microbiote intestinal, une augmentation des lymphocytes TH1 (voie de l'inflammation) et d'une diminution des TH17 (196).

La prise de poids semble donc bien plus complexe qu'un simple apport calorique. **Des interactions entre le microbiote intestinal, le métabolisme énergétique (absorption, stockage) (27) et l' immunité semblent exister**.
La dysbiose qualitative ou quantitative intestinale pourrait donc être un sur- risque d'obésité (197).

Etudes des probiotiques :

Dans une méta- analyse comprenant 17 essais cliniques chez l'homme, les chercheurs constatent que *L acidophilius* fait prendre du poids contrairement à *L plantarum et L gasseri* qui en font perdre. Restons prudents : au sein d'une même famille de probiotiques, les effets d'une souche à l'autre peuvent être très différents. Sans définition taxinomique précise du probiotique, aucun effet ne peut être certifié.

Recommandation : **Aucune**

-Pas de probiotique dont l'efficacité à été démontré à ce jour.

-Les prébiotiques sont controversés dans cette indication (198).

-Le **régime méditerranéen** est à préconiser pour son action bénéfique sur l'eubiose intestinale.

-L'exposition répétée aux antibiotiques à large spectre entre 0 et 23 mois est associé à un sur-risque d' obésité infantile. L'utilisation du spectre le plus étroit possible serait potentiellement une manière d'éviter le sur-risque d'obésité infantile.

La compréhension des liens de causalité entre dysbiose et obésité n'est donc pas clairement établie mais de nombreux éléments laissent à penser que la meilleure compréhension de la relation hôte - microbiote permettra de mieux prévenir ou traiter l'obésité à l'avenir. Des recherches supplémentaires sont nécessaires.

b.Diabète

Type 1

L'hypothèse du rôle du microbiote intestinal dans la genèse du diabète de type 1 est, en 2018, au stade de la recherche. L'analyse du microbiote des patients au moment du diagnostic et d'enfants à fort risque de diabète de type 1 (présence

d'auto Anticorps) retrouve une différence de composition par rapports aux témoins, avec davantage de *Bactéroides* et moins de L*actobacillius*.

L'équipe de l'institut Cochin a montré en 2017 la présence d'un biomarqueur précédant le diabète de type 1. Il s'agit de cellules immunitaires T invariantes associées aux muqueuses (MAIT) et activées par des bactéries de la flore intestinale (199).

Les liens de causalité ne sont pas démontrés. Des recherches sont en cours. Il est probable que de nouvelles connaissances arriveront ces prochaines années.

Type 2

De même, l'hypothèse d'une dysbiose intestinale à l'origine du diabète de type 2 a été évoquée dans nombre d'articles (200). Les causes alimentaires et médicamenteuses retrouvées dans la probable étiologie de l'obésité pourraient avoir induit une dysbiose modifiant le profil de tolérance glucidique.

Sur le plan physiopathologique, des études sur les souris (201) et sur les humains (202) montrent qu'une alimentation riche en graisse augmente la translocation des lipopolysaccharides (LPS) bactériens de l'intestin vers les tissus. Ces LPS bactériens seraient en cause dans la survenue du diabète.

L'analyse du microbiote intestinal de 784 diabétiques retrouve une signature bactérienne commune aux patients présentant la maladie, avec un appauvrissement en souches productrices de butyrate, moins de *Firmicutes* (*Clostridia et Faecalibacterium prausnitzii)* et de *Bifidobactéries* ou de *Bacteroides vulgatus (203).*

Certains traitements anti-diabétiques pourraient modifier le microbiote. Il semblerait que la Metformine soit en mesure d'augmenter la population intestinale d'*Akkermansia muciniphila* (204), dont la présence dans l'intestin humain est corrélée au diabète (205).

Le lien entre dysbiose et diabète de type 2 reste au stade de la recherche. Il n'existe pas de probiotique dont l'efficacité préventive ou curative à été démontrée.

D. **Atopies**

Les allergies sont en augmentation constante dans les pays industrialisés. Elles touchent aujourd'hui 30 à 40% de la population française, toutes allergies confondues (atopie cutanée, alimentaire, asthme, aux pneumallergènes, etc) (206). Les maladies allergiques font suite à une rupture de la tolérance immunologique naturelle vis à vis des allergènes. Les allergènes sont reconnus par le système immunitaire et conduisent à une réponse immune inadaptée ou excessive. La voie Th2 (allergie) va être favorisée au dépend des voies Th1,17 et Treg (tolérance).

Or comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote est capable d'agir sur ces voies de régulations que sont les phénomènes de tolérance et d'inflammation.

Des **études de cohorte suggèrent une implication du microbiote intestinal** dans le développement ou la protection des maladies allergiques, notamment pour l'asthme et la dermatite atopique (207). En analysant les microbiotes intestinaux de patients atopiques, les chercheurs ont constaté un microbiote moins diversifié par rapport aux patients sains (208). Ce constat a également été fait dans plusieurs études prospectives : les nourrissons présentant une dysbiose quantitative à un an ont un risque accru de développer des allergies à 5 ans (209), une dermatite atopique à l'âge de 2 ans (210), un asthme allergique à l'âge de 7 ans. Le lien de causalité n'est pour autant pas démontré : est ce la dysbiose qui induit la pathologie allergique ou la pathologie allergique qui cause la dysbiose? Le fait que la dysbiose précède l'atopie renforce l'hypothèse selon laquelle le microbiote pourrait être impliqué dans le développement de l'allergie (211).

Les facteurs favorisant l'atopie ont été étudiés par les chercheurs.

- Une **faible diversité alimentaire** au cours de la première année de vie pourrait augmenter le risque d'asthme et d'allergie dans l'enfance (212).

- Une moindre exposition aux agents infectieux dans l'enfance serait corrélée avec le développement de maladies « dysimmunes ». Cette **théorie hygiéniste** est soutenue par des études épidémiologiques. Les enfants élevés dans les fermes sont significativement protégés contre les maladies allergiques et l'asthme. Il semblerait que ce soit les microbes de l'environnement (liés aux animaux) qui soient protecteurs (213), comme la présence d'**un chien** au domicile de l'enfant (214).
De plus, les infections par des helminthes intestinaux (oxyurose…) protégeraient des allergies, via une modification du microbiote (augmentation de la production d'AGCC) , selon l'équipe de Zaiss et al (215).

-La **prise d'antibiotique** en période prénatale influencerait la survenue de dermatite atopique chez les enfants exposés à l'âge 1 an, sans incidence concernant les allergies alimentaires (étude épidémiologique d'une cohorte de 450 nourrissons) (216). La prise d'antibiotiques dans les premières semaines de vie augmenterait le risque de développer un asthme (217).

Malgré le peu de certitude de l'implication du microbiote dans l'étiologie atopique, des probiotiques ont été testés chez l'enfant en prévention primaire de l'allergie : les résultats sont décevants (218).

a. Dermatite atopique

La dermatite atopique ou eczéma atopique est une maladie inflammatoire chronique invalidante de la peau évoluant par poussées. Sa fréquence est élevée dans les pays industrialisés, touchant jusqu'à 30% des enfants (219). Elle concerne 2,5 millions de français en 2017 (220). Cette maladie comporte un trouble de la barrière cutanée et une inflammation cutanée chronique de type Th2. Elle commence très tôt dans la vie, avec une première poussée dans 50% des cas avant 6 mois et 90% des cas avant 2 ans. Il existe un trait héréditaire.

L'analyse des microbiotes intestinaux et cutanées de patients atopiques diffèrent de celui des non atopiques (221). Est ce la cause ou la conséquence?

Etudes

-Deux méta-analyses de 2015 rapportent un bénéfice des probiotiques administrés aux femmes enceintes lors du dernier trimestre de grossesse (RR à 0,71, IC à 95%: 0,6 à 0,84), lorsqu'ils sont pris par les femmes lors de l'allaitement (RR: 0,57, IC à 95%: 0,47 à 0,6) ou administrés aux nourrissons (RR: 0,80, IC à 95%: 0,68 à 0,94) dans la réduction de l'eczéma chez l'enfant. Le mélange de souches probiotiques semble préférable aux souches uniques (RR 0,54). Ni des souches de probiotiques ni les doses et ni la durée n'ont été évaluées (222).
-Une étude de 2001 réalisée en double aveugle, contrôlée randomisée, retrouve une diminution de 50% de risque de dermatite atopique chez les enfants de 2 ans ayant reçu une supplémentation en pré (dernier trimestre de grossesse) et post natal (de la naissance à 6 mois) en *Lactobacillius rhamnosus* (p= 0,008) vs placebo (223) avec maintien de l'effet bénéfique à 4 ans (224).
-Des résultats contradictoires ont été observés par Taylor : *L. acidophilius* semble aggraver la sensibilisation aux allergènes, sans améliorer la dermatite atopique (225)

Recommandations

Les recommandations françaises n'évoquent pas les probiotiques. L**'allaitement maternel** et l'application d'**émollient** sont la prévention recommandée.
Les études sont insuffisantes comme le constate le COCHRANE en 2012. Il n'existe pas de preuve convaincante concernant les effets bénéfiques des compléments alimentaires pour le traitement de l'eczéma (226, 227).

Néanmoins, suite à ces méta-analyses en faveur d'un effet préventif (222, 223), la **société internationale d'allergologie** recommande l'utilisation de probiotiques chez la femme enceinte ou allaitante ou chez les nourrissons pour la prévention de l'eczéma atopique dans les **situations de risque atopique** (228).

b. Asthme

L'asthme est une inflammation chronique des bronches, entrainant leur hyper-réactivité. Elle se manifeste par des crises. En France, 4 millions de personnes sont concernées, soit 10 à 16% des enfants (selon l'INVS 2012).

L'analyse des microbiotes des patients souffrant d'asthme retrouve des anomalies du microbiote des voies aériennes, comparativement aux patients sains (229). On retrouve une surreprésentation de *Proteobacteria* pathologiques et moins de *Bacteroides* (230). Les modifications observées ne semblent pas en rapport avec la prise de corticoides inhalés (231).

Etudes: Deux méta-analyses publiées en 2013(25 études; 4031 participants pour la première et 20 études cliniques randomisées à double insu pour la seconde) étudiaient la prise de probiotiques chez les mères et les enfants en bas âge, en prévention de l'asthme: aucun bienfait clinique n'a été observé.

Recommandations : Aucune

c. Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires sont multiples. La plus fréquente chez le nourrisson est l'allergie aux protéines de lait de vache. La prévalence de cette maladie a augmenté par deux ces 15 dernières années. Elle disparait habituellement vers l'âge de 3 ans, sauf dans 20% des cas. Les formes persistantes impactent la qualité de vie des enfants d'âge scolaire. Des études essayant de moduler le microbiote intestinal ont été réalisées dans l'objectif de guérir plus rapidement ces enfants de leur allergie.

Etudes : Les résultats des travaux menés sont hétérogènes : pas d'efficacité des probiotiques pour certains (232) et acquisition d'une tolérance chez des nourrissons via la modification de leur microbiote intestinal, avec l'ajout d'un *Lactobacillius rhamnosus GG* à un hydrolysat de protéines de lait de vache pour d'autres (233).

Recommandations : Pas de consensus.

E. Neurologiques/ psychiatriques

Des études concernant l'impact du microbiote intestinal ont été menées dans différentes pathologies neuro-psychiatriques, notamment celles dont l'étiopathogénie est peu comprise. Actuellement, le doute sur l'implication d'une dysbiose subsiste tant les conclusions des différentes études sont contradictoires. De nombreux travaux de recherche sont en cours.

Parkinson

La maladie de parkinson concerne 1 à 2% de la population de plus de 65 ans (234). Elle repose sur la perte de neurones dopaminergiques au niveau du mésencéphale, à l'origine de troubles moteurs caractéristiques. Une dizaine d'années avant les troubles moteurs, des troubles digestifs peu spécifiques (douleurs, troubles du transit) sont fréquemment retrouvés. Lors de cette phase précoce, des agrégats d'**alpha-synucléine** sont observés dans la sous-muqueuse du système nerveux entérique, avant même l'atteinte cérébrale. Il semble donc exister une **phase précoce pré-parkinsonnienne au niveau digestif** suivi d'une « propagation » vers le système nerveux central. Une dysbiose pourrait être à l'origine de cette phase précoce. En effet, l'analyse des microbiotes de patients atteints comparativement aux patients sains retrouve une relative abondance d*'Entérobactéries* chez les parkinsoniens (235).

Ces questions sont au stade de la recherche mais si cette hypothèse se confirme, cela pourrait mener vers un traitement de la maladie de parkinson avant même l'apparition des troubles moteurs.

Sclérose en plaques

L'analyse des microbiotes intestinaux d' enfants souffrant de sclérose en plaques retrouve des différences taxinomiques significatives, comparativement aux témoins

sains : davantage de *Clostridum* et de *Proteobactéries* et moins de d'*Actinobacteries* … sans corrélation avec les traitements immuno-modulateurs (236). Les mécanismes ne sont pas élucidés. Des études sont en cours (236).

Autisme

L'autisme est une maladie dont la prévalence est en augmentation. Elle est actuellement évaluée à 1% alors qu'ils ne représentaient que 0,1% en 1975.

Ces chiffres sont difficiles à interpréter: L'incidence a-elle vraiment augmenté? Les enfants seraient-ils mieux dépistés?

L'analyse des microbiotes d'enfants autistes retrouverait davantage de *Clostridium,* de *Bactéroides* et moins de *Firmucutes* et de *Bifidobactérium* que chez les témoins sains. Ces résultats sont controversés. (237, 238)

Une étude finlandaise a analysé l'intérêt du probiotique *Lactobacillius rhamnosus GG* en prévention de la survenue de troubles neuropsychiatriques (troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) et autisme d' Asperger) versus placebo. Le traitement était débuté en fin de grossesse chez la mère (4 semaines avant le terme) puis poursuivi 6 mois chez le bébé ou chez la mère en cas d'allaitement. Parmi les 159 patients inclus, 6 garçons ont été diagnostiqués (3 TDAH, 1 Asperger et 2 TDAH+ Asperger) à l'âge de 13 ans, tous dans le groupe placebo. L'analyse de leur microbiote révèle des différences significatives, avec une diminution des *Bifidobacterium* dans les 6 premiers mois de vie chez les enfants ayant présentant des troubles neuropsychiatriques en comparaison aux enfants en bonne santé (239). Cette étude est d'un niveau de preuve trop faible pour être exploitable, et ne représente pas la majorité des autismes (déficitaires). Cependant, par principe de précaution et en attendant les résultats des autres travaux de recherche, on ne peut que promouvoir l'allaitement maternel, apportant des *Bifidobactérium* au nourrisson. Les conclusions ne sont donc pas consensuelles. Cette question fait l'object de nouveaux travaux de recherche. L'utilisation de probiotique en prévention de troubles neuropsychiatriques n'est pas recommandée en France.

Alzeihmer, Dépression, stress

La recherche est en cours. Les constats de dysbioses intestinales observées chez ces patients ne permettent pas d'en tirer des liens de causalité. Aucun probiotique n'est recommandé dans la prévention ou le traitement de ces pathologies.

F. Bio-marqueurs biologiques

Dans le domaine de la cardiologie et de l'oncologie existent des espoirs d'utiliser le microbiote intestinal comme bio-marqueur. En effet, des chercheurs ont conclu que le microbiote intestinal serait en mesure d'influencer le développement de maladies cardio-métaboliques (240), au delà de son impact lié au régime alimentaire méditerranéen dans la morbi-mortalité cardio-vasculaire (241). Un marqueur sanguin a été découvert : le TMAO (oxyde de triméthylamine). C'est un métabolite des bactéries intestinales (242). Une corrélation entre taux plasmatique de TMAO et risque cardio vasculaire a été établie chez l'humain (242). Il semble pouvoir devenir un **marqueur de risque cardio vasculaire**: un taux plasmatique de TMAO élevé chez un insuffisant cardiaque serait prédictif de mortalité à 5 ans.

En oncologie, les chercheurs ont constaté que l'efficacité et la toxicité de certains traitements anticancéreux sont extrêmement variables d'un patient à l'autre. L'analyse du microbiote intestinal du patient permettrait de prédire la réponse thérapeutique au traitement, notamment d'immunothérapie (243), permettant de cibler de manière personnalisée le traitement le plus approprié au patient. Cela limiterait les essais de thérapeutiques, permettant d'initier le plus rapidement possible un traitement efficace au patient et limitant le coût de santé. Cette démarche, encore au stade de recherche, se nomme l'oncomicrobiome.

CONCLUSION

Les représentations des probiotiques des 19 généralistes interrogés sont variées, mêlant connaissances, croyances et empirisme. La majorité des médecins ressent une sensation de « flou », par manque de référentiel sur lequel s'appuyer. Les prescriptions aussi sont hétérogènes, en fréquence comme en indication.

Les demandes de probiotiques au médecin sont relativement peu importantes. La recherche d'avis médical est loin d'être systématique. Un certain nombre de patients en prennent sans en informer leur généraliste, pensant parfois être mieux informés qu'eux sur ce sujet. La majorité des praticiens les considèrent de grande innocuité. Les bénéfices attendus sont hétérogènes, de l'effet placebo seul à une certitude d'efficacité. L'envie de « faire plaisir au patient », de répondre favorablement à une demande du patient et la recherche de l'effet placebo sont des critères importants. Est attendue sans forcément beaucoup de certitudes une meilleure tolérance et donc observance au traitement antibiotique en cas de prise concomitante. Les médecins espèrent également un espacement entre 2 épisodes d'infection vaginale en cas de prise de probiotique à visée gynécologique ...

Cependant, prescrire un produit revient à le valider. En absence de connaissance solide, doit-on tout de même rechercher à « faire plaisir »? Peut- on considérer ces produits comme des « placebos » ?

Les **connaissances** des probiotiques sont variables selon les médecins. La source d'information principale est la lecture des revues médicales. La majorité des médecins se dit sceptique vis à vis des arguments des visiteurs médicaux. La grande variabilité des représentations semble liée à l'absence de formation universitaire concernant le microbiote - les travaux de recherches sur ce sujet étant relativement récents - et à l'illisibilité des articles publiés.

Eut égard aux constats de flou important concernant l'état des recherches actuelles, nous avons réalisé une bibliographie des connaissances scientifiques, qui a permis

de réaliser la fiche de synthèse (annexe 3). Schématiquement, les études retrouvent à ce jour une dysbiose intestinale lors de multiples situations pathologiques (diarrhée associée aux antibiotiques, MICI, syndrome de l'intestin irritable, obésité, diabète, troubles neuropsychiatriques...). Cependant, les liens de causalité sont difficiles à démontrer. Les pathologies pour lesquelles les probiotiques semblent être bénéfiques sont la gastroentérite aiguë de l'enfant (diminuent de 25h environ la diarrhée), la prévention de la diarrhée et du Clostridium difficile associés aux antibiotiques chez l'enfant et la prévention de la récidive des candidoses vaginales et des vaginites. Les recommandations en France sont peu nombreuses : en 2ème intention de la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (SNFGE), en prévention de la récidive de vaginite ou de candidose vaginale (VIDAL/CNGOF). Les autres recommandations, soutenues par les laboratoires, proviennent de sociétés savantes hors-France (Européenne...).

L'utilisation des résultats pour la pratique clinique quotidienne semble prématurée dans la plupart des indications. Afin de temporiser, les recommandations de « bon sens », semblant par ailleurs favoriser l'eubiose intestinale restent les bienvenues : favoriser l'allaitement maternel, éviter la surmédicalisation (notamment les antibiotiques) et privilégier une alimentation méditerranéenne, riche en fibres.

La recherche concernant les microbiotes et les probiotiques est active. Elle représente de nombreux espoirs thérapeutiques. L'enjeu majeur de l'avenir est l'élaboration d'études de qualité ayant pour sujet un probiotique, une indication, un dosage, une durée... précisément définis. Parallèlement aux probiotiques, le transfert de matières fécales (dont l'efficacité est reconnu pour traiter le Clostridium Difficile) est un autre levier envisagé pour moduler le microbiote intestinal.

On peut donc supposer que dans un avenir proche la prise en charge globale du patient comprendra le respect de l'homéostasie de ses microbiotes.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,
Lu et approuvé

Le Président du Jury,
Lu et approuvé :

BIBLIOGRAPHIE

1 Enders G. Le charme discret de l'intestin. Acte Sud. Avril 2015.

2 Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien. ***INRA*** *(institut national de recherche en agronomie). publié 02-2017. http://presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Les-probiotiques-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien/(key)/4.*

3 Fiche info ULTRA-LEVURE. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. Mise à jour déc 2018. http:// base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62989610

4 La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. LOROT F. Thèse de pharmacie. Université de Rouen. 20 mai 2016.

5 Jradi-Hocine S. Probiotique en 2017: indications thérapeutiques et preuves scientifiques. Médecine. janvier 2018.

6 Aubin Auger I. Introduction à la recherche qualitative. Exercer. 84: 142-5

7 Blais M, Martineau S. L'analyse inductive générale : description d'une démarche visant à donner un sens à des données brutes. Roch Qual. 2006.

8 Rapport ANSM 2017. Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles Représentatives des industries des DM et des DMDIV Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV ».Avril 2017. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a53187057cf61deb1798c6833e1c714f.pdf

9 David B.L'histoire naturelle: pour apprendre la complexité du réel. La revue du praticien MEDECINE GENERALE, mars 2018.

10 10 millions de gènes de bactéries intestinales : le plus grand catalogue de référence. INRA. Oct 2014. http://www.inra.fr/Chercheurs-etudiants/Mecanismes-du-vivant/Toutes-les-actualites/catalogue-10-millions-de-genes-de-bacteries-intestinales

11 Gerard P. Des micro-organismes et des hommes… Rev du microbiote. Mars 2015;1:4.

12 Bigard MA. Le microbiote intestinal. La lettre de l'hépatogastroentérologue. Jan -Fev 2018. Vol XXI- n°1;11-12.

13 Michaud E, Gayet R, Paul S. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): qui dit MICI dit dysbiose La lettre de l'hépato-gastroentérologue.Vol XXI-n°1- janvier février 2018.

14 Bourlioux p. Actualité du microbiote intestinal. Ann Pharm Fr.Janv 2014;72(1):15-21.

15 METAHIT : Metagenomics of Human Intestinal Tract. http://www.metahit.eu/index.php?id=229 . Dernière consultation 01/09/2018.

16 Nielsen H, Almeida M, Juncker A et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using references genomes. Nat Biotechnol. 2014;32:822-8.

17 Goulet O. La flore intestinale: un monde vivant à préserver. J Pédiatrie Puériculture. mai 2009; 22(3): 102-6

18 Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. the Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Trans Med 2014;6:237ra65.

19 Van der helm J, Paalane N, Mysore TV, et al. Microbiota of the earliest stool in life: a population based study among 212 Finnish newborns. ECCMID 2015, Copenhagen.

20 Collado MC, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by instinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci Rep. 2016;6:23129.

21 Patterson E, Ryan PM,Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J 2016;92:286-300.

22 Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroides colonisation and reduced Th1 responses in infant delivered by caesarean section. Gut 2014;63:559-66.

23 Mazzoleni S, bordigato E. Reduced atopic sensitization in babies born by cesarian section supplemented by Lactobacillius Rhamnosus GG. 8th Probiotics, Prébiotics and New foods for Microbiota and human health, 13-15 sept 2015,Rome.

24 Ruemmele FM, Closse R. L'effet du mode d'accouchement sur la colonisation intestinale: conséquences immunitaires à vie? Aout 2013.

25 Campeotto F, Waligora Dupriet AJ, Doucet Populaire F, et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau né. Mars 2008.

27 Landman C, Quevrain E. Le microbiote intestinal :description, rôle et implication physiopathologiques.Rev Med Int.2016;37:418-23.
http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866315011273

28 Programme national nutrition santé, allaitement maternel. Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Fév 2005 (Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie) : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/allaitement.pdf

29 CANI PD, Delzenne NM. Lipides et inflammation post prandiale: impact du microbiote intestinal. Oct 2011.

30 Doré J. Que l'écologie microbienne soit prise en compte dans la médecine de demain. Rev du microbiote. Mars 2015; 1: 18-20.

32 Forslund k, Hildebrand f, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformine treatment signatures in the human gut microbiota. Nature 2015;528:262-6.

33 Bull. Acad. Nathe Med., 2014, 198, n°9, 1667-1684, séance du 9 décembre 2014

34 Burcelin R, Zltvogel L,Fond G, et al. Microbiote intestinal et santé. 2016. Inserm.http://www.inserm.fr/.

35 Patterson e, Cryan JF, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. Proc Natr Soc 2014;73:477-89.

36 Neunlist M. L'axe intestin-cerveau: un rôle central dans le développement de nombreuses maladies. rev du microbiote. Oct 2016;6: 15-16.

38 Landman C, Quevrain E. Le microbiote intestinal :description, rôle et implication physiopathologiques.Rev Med Int.2016;37:418-23.

39 Zallot C. Transplantation de microbiote fécal et pathologies digestives. La lettre de l'hépatogastroentérologue. Jan-Fév 2018; vol XXI, n°1: 43-7.

40 Bertin. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: aspects immunologiques. 2013.

41 Apoil PA. Bases immunologiques de la tolérance orale. Rev Fr Allegro. Avr 2013; 53(3):239-42.

42 Norman JM,Handley SA, Baldridge MT et al. Diesease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. Cell 2015;160:447-60.

43 Sam QH, Chang MW, Chai LY. The fungal mycobiome and its interaction with gut bacteria in the host. int J Mol Sci 2017;18:pii:E330.

44 Gastro-entérologie-Hépatologie. Prescrire. janvier 2017, page 43,TOME 37, n° 399

45 Joly F, Coffin b, Messing B. Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Croh, rectocolite ulcérohémorragiques, cancer colorectal exclus. 25 juin 2007

46 Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Pronton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2015 Dec 30.

47 Bruley des Varannes S. Les IPP peuvent-ils être largement utilisés sans risque pour le microbiote intestinal? Rev du microbe. Mars 2016;4:15.

48 Compare D, Rocco A, Sgamato C, et al. Lactobacillius paracasei F19 versus placebo for the prevention of proton pump inhibitor-induced bowel symptoms: a randomized clinical trial. Dig Liver Dis. 2015;47:273-9.

49 Moreau MC,Raibaud P, Muller MC. Relationship between the development of the intestinal IgA immune system and the establishment of microbial flora in the digestive tract of young holoxenic mice. Ann Immunol. 1982;1330(1):29-39.

50 Bohbot JM. Le microbiote vaginal: un élément fondamental de l'équilibre vaginal et de la protection vis-à-vis des infections endogènes et exogènes. Rev du microbiote. Mars 2015;1: 10-11.

51 CNGOF. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Décembre 2007.

52 Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. Science. 2014;346:954-9.

53 Morris J, et al. Chapter 26: Bacteria and Archea in Biology: How Life Works. Ed WH Freeman and compagny, New York,2013;Fig 26.23.

54 Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. Nat Rev Immunol. 2016;16:353-66.

55 Dreno B. Le microbiote cutané, régulateur de l'immunité innée de la peau. Rev du microbiote. Mars 2017;7: 15-6.

56 Dominguez-Bello M, et al.Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA.2010;107:11971-5.

57 Capone K, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. J Invest Dermatol. 2011;131:2026-32.

58 Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. AFSSA. Février 2005. https:// www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf

59 Thimoleon B. Contrôle des probiotiques. Contrôle des probiotiques. SCL - Laboratoire de Rennes. Oct 2010. https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/colloque14oct2011/Expo_Brigitte_Thimoleon.pdf

60 Inrap. http://www.inrap.fr. Dernière consultation le 15/02/2018

61 Gérand P. Li Shizhen(1518-1593) et la soupe jaune. Rev du microbiote. Juin 2016; 5:20.

62 Notre histoire. Deuxième époque: 1862 - 1877. Institut Pasteur. https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/deuxieme-epoque-1862-1877. Dernière consultation le 15/02/21018

63 Batista T.M , Marques E.T.A, Draft Genome Sequence of the Probiotic Yeast Saccharomyces cerevisiae var. boulardii Strain ATCC MYA-796, Genome Announc, nov-déc 2014

64 Gupta V. Garg R. Probiotics. Indian J Med Microbiol. 2009 Jul-Sep;27(3):202-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584499

65 Anukam KC, Reid G; Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's observation. Commun Curr Res Educ top Trends Appl Microbial. 2007; 1: 466-74.

66 HISTOIRE DES PROBIOTIQUES. Lallemand Solutions Santé. R & D. http://www.lallemand-health-solutions.com/fr/rd-2/probiotic-history/

67 Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. janvier 2017.

68 Graf C, sarasin FP. Probiotiques: efficacité et dangerosité. Rev Médicale Suisse. Oct 2017;3(129)2350-4.

69 VIdal, Eurekasanté. Probiotiques. mis à jour : Lundi 18 Août 2014. https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html#HY5i4bT4mEsYJ8RK.99

71 Zein EF, Karaa S,Chemaly A, saiidi I,et al. Septicémie à lactobacillius rhamnosus chez une patiente diabétique prennent un traitement probiotqiue. Ann Biol Clin. Mars 2008; 66(2)195-8.

72: Les probiotiques aujourd'hui: Où en est-on? Bultel A.Thèse Pharmacie. Université Lille. Juin 2017.

73 Chiokh FZ, Hmida HB, Ameur KB, et al. Septicémie à Saccharomyces cervisae chez les prématurés traités par Ultralevure®. Mai 2013

74 INFOSAN.RAPPORT D'ACTIVITÉ 2014/2015. OMS. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250421/1/9789242510591-fre.pdf?ua=1)

75 Intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des vulvovaginites récidivantes. Guéry C. Thèse médecine. Université Poitiers. 2017.

76 Butel MJ; Les probiotiques et leur place en médecine humaine. J Anti-infect. juin 2014;16(2):33-43.

77 Lettre aux professionnels de santé. Saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés. ANSM. Février 2018.

78 La taxonomie du vivant (dite également systématique).Rev du microbiote. Oct 2017; 9: 24.

79 Rapport AFSSA. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Février 2005. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf

80 Compte rendu de séance ANSM. Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles Représentatives des industries des DM et des DMDIV. Avril 2017.
.http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a53187057cf61deb1798c6833e1c714f.pdf

81 Décret N°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. legifrance.gouv.fr.

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

84 INRA.Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien. Dossier de presse mis à jour LE 27/04/2017.
http://presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Les-probiotiques-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien/(key)/4

85 Parker EA, Roy T, Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. Nutrition. 2018 Jan;45:125-134.e11. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.024. Epub 2017 Jul 6.

86 Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotiques pour le traitement de la diarrhée aiguë d'origine infectieuse. Cochrane. 8 décembre 2010.

87 Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al.Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Jan;30(1)54-60.

88 Goulet O. Effets de Saccharomyces boulardii dans le traitement et la prévention des diarrhées de l'enfant. J pédiatrie puériculture. 2009. Nov 22(7-8): 337-40.

90 Szajewska h, Urbanska M, Chmielewska A, et al. Meta-analysis: Lactobacillius reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteristis in chindren. Benef Microbes. sept 2014;5(3): 285-93.

91 Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the Espghan Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):531-9.

93 SCHNEIDER S.Quels probiotiques utiliser en hépato-gastroentérologie, quand et comment? : Flore intestinale et probiotiques. La lettre de l'hépato-gastroentérologue. 2011, ***Vol*** *14,* ***Num*** *4,* ***pp*** *171-175*

94 *DUBOC H. Diarrhée aiguë et probiotiques: trois situations pratiques confrontées à l'evidence-based medicine. La lettre de l'hépato-gastroentérologue. 2009,* ***Vol*** *12,* ***Num*** *3,* ***pp*** *100-103.*

95 H Szajewska et al. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants an children : A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Journal of pediatric gastroenterology and Nutrition.October 2001; 33:S17-S25.

96 Cornelius W. Van Niel et al, lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics vol 109, n°4 April 2002.

97 Graf C, Sarasin FP. Probiotiques: efficacité et dangerosité. Rev Med Suisse. Oct 2007; 3(129):2350-4.

98 McFarland LV, et al. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Med Infect Dis. Mars 2007; 5(2):97-105.

99 Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A , et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. Gut 2013; 62:1591-601.

100 Dethlefsena L, Relmana D. Incomplete recovery and individualized responses ofthe human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation, Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4554-61.

101 Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R.Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2017 Oct 12;6(4). pii: E21. doi: 10.3390/ antibiotics6040021.

102 Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. Pharmacol Res. 2017 Aug 19. pii: S1043-6618(17)30923-4. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.001.

103 Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention antibiotic-associated diarrhea in children. IBD Group, COCHRANE. 22 December 2015.

104 Goldenberg JZ et al. Probiotiques pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) en pédiatrie. IBD Group Cochrane. 2011.

105 Szajewska H, Berni Canani R, Guarino A. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. On Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. JPGN. Volume 62, n°3. 2016, March.

106 Zanella Terrier MC, Louis Simonet M, Frossard JL. Récidives d'infection à Clostridium difficile : l'importance du microbiote intestinal. Rev Med Suisse 2013; volume 9. 1898-1904.

107 Goldenberg JZ1, Yap C, Lytvyn L, Lo CK et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi10.1002/14651858. CD006095.pub4.

108 Johnston BC, Lytvyn L, Lo CK et al. Microbial Preparations (Probiotics) for the Prevention of Clostridium difficile Infection in Adults and Children: An Individual Patient Data Meta-analysis of 6,851 Participants. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Jul;39(7):771-781.

109 ***Goldenberg*** *JZ, Mertz D, Johnston BC.* ***Probiotics*** *to Prevent Clostridium difficile Infection in Patients Receiving Antibiotics. JAMA. 2018 Aug 7;320(5):499-500. doi: 10.1001/jama.2018.9064.*

112 Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Essai clinique: Lactobacillius plantarum 299v (DSM 9843) améliore les symptomes du syndrome de l'intestin irritable. World Gastroentérol. 2012;18(30):4012-18.

113 Eiseman B, Silen w, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44:854-9.

114 Austin M, Mellow M, Tierney WM. Fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infections. AM J Med 2014 Jun;127(6):479-83

115 Hogenauer C, Kump PK, Krause R. Tempered enthusias for fecal transplantation? Clin Infect Dis. 2014 Nov; 59(9):1348-9.

116 Willingham E. La transplantation de microbiote fécal va-t-elle sauver la médecine moderne ?, Conference Reports IDWeek. 9 oct. 2018

117 Bennet SMP,et al. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. Gut Liver. 2015;23;9:318-31.

119 Simren M, et al. Intestinal microbiota in fuctional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut. 2013;62:159-76.

120 SpillerR, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2009;136:1979-88

121 Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole, et al. Beneficial modulation of the gut microbiota. FEBS Lett. Nov 2014; 588(22): 4120-30.

122 Vallée JP, Baque-Gensac AM, Armangau-Truck F, et al. Probiotiques: pas anodins en cas de pancréatite aiguë. Médecine 2008;4(3):102-1102.

124 Piche T, et al. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. Am J Physiol. 2000; 278:G578-84.

125 Piche T, et al. Colonic Fermentation influences Lower Esophageal Sphincter Function in Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2003;124:894-902

126 Zerbib F, et al. Clinical, but not oeusophageal pH impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2012;61:501-6.

127 Halmos EP, et al. A Diet Low in FODMAPs reduces Symptoms of irritable bowel Syndrome. Gastroenterology. 2014;146:67-75.e5.

128 Staudacher HM, et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:256-66.

129 Hustoft TN,et al. Fodmap diet aters symptoms, microbiota,short-chain fatty acids and cytokine profiles in patients with IBS: a randomized controlled trial. unites European Gastroenterology Week,Vienne, October 24-26,2016

130 Jouet P.Faut-il proposer un régime pauvre en FODMAPs aux patients ayant un syndrome de l'intestin irritable ? HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive vol. 23 n8 5, mai 2016; 370-5.

131 Jouet P, Sabatier JM. Rôle du microbiote dans le syndrome de l'intestin irritable.La lettre de l'hépatogastroentérologue, jan fev 2018.

132 Pichet T. Tight junctions and IBS-the link between epithelial permeability, low garde inflammation, and symptoms generation? Neurogastroenterol Motil. 201;26:296-302

133 Vandeputte D,et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. Gut. 2016;65:57-62

134 Ducrotte P. Physiopathologie des TFI et implications thérapeutiques. Post'U. 2013:189-96.

135 Shanahan F, Quigley EMM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. Gastroenterology. 2014;146: 1554-63.

136 Sabaté JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). SNFGE. 19 septembre 2016.

137 World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guidelines: Probiotiques et prébiotiques. Février 2017 : http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf

138 Andrews P, Borody TJ, Shortis NP et al. Bacteriotherapy for chronic constipation- along term follow-up.gastroenterology .1995;108:a563.

139 Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ.Is fecal microbiota transplantation an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders? Neurogastroenterol Motil 2014;doi: 10.111/nmo12479

140 Johnsen PH et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, single-centre trial.Lancet Gastroenterol Hepatol 2017.

141 LES MICI EN FRANCE. Observatoire national des MICI. 2017. http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/).

142 Quevrain E,Seksik P,Rajca S. Rôle du microbiote au cours des maladies inflammatoires intestinales: connaissances actuelles et perspectives. Lettre Hépatogastr. 2011;XIV(4):148-153.

143 Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria,viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel disease and therapeutic approaches. Gastroenterology 2017;152:327-39.e4.

144 Rapozo DCM, Bernardazzi C, De Sousa HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. World J Gastroenterol 2017;23:2124-40.

145 Sommer F, Anderson JM, Bharti R, et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. Nat rev Microbial 2017;15:630-8

146 Michaud E, Gayet R,Paul S. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): qui dit MICI dit dysbiose La lettre de l'hépato-gastroentérologue.Vol XXI-n°1- janvier février 2018.

147 Ungaro R et al. Antibiotiques associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J gastroenterol 2014; 109 (11): 1728-38.

148 Kronman MP et al. Antibiotic exposer and IBD development among children: a population -based cohorte study. Pediatrics 2012; 130 (4) :794-803.

149 Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO,et al. Les probiotiques pour le maintien de la rémission dans la colite ulcéreuse. COCHRANE. 7 décembre 2011

150 Girardin M, Frossard JL. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. Rev Med Suisse 2012; volume 8. 1674-1678

151 Rectocolite hémorragique évolutive. Recommandations HAS. 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_rch_web.pdf.

152 Ganji-arjenaki M, Rafieian-kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. J Cell Physiol 2018;233:2091-103.

153 Girardin M, Frossard JL. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. Rev Med Suisse 2012; volume 8. 1674-1678.

154 Zallot C. Transplantation de microbiote fécal et pathologies digestives. La lettre de l'Hépato-gastroentérologue. Vol.XXI-n°1-janvier-février 2018; 43-57

155 Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall FJ. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane . 18 October 2006

156 Weerth C, et al. Intestinal Microbiota of infants with Colic: development and Specific Signatures. Pediatrics 2013;131:e550-e558.
157 Schreck bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, et al. Probiotics for te treatment of Intestinal Colic: A Systematic Review. J Pharm Pract 2017; 30(3):366-74.

158 Intérêt des probiotiques dans le traitement de l'infection à Helicobacter pylori : revue de la littérature. Kimmel R. Thèse Médecine, Université Lorraine. 2018.

159 Cancer colorectal : 18 000 décès par an. Santé publique France. Février 2018. http://santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiques/Cancer-colorectal-18-000-deces-par-an

160 Yu YN, Fang JY. Gut Microbiota and Colorectal Cancer. Gastrointest Tumors. 2015;2:26-32

161 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer patients. PLoS ONE 2011;6:e16393

162 Van Doorn-Schepens M, Budding D, Eck A et al. Gut microbiota in diverticulosis; looking for signs of an inflammatory precurosr stage of diverticulitis. ECCMID 2015, Copenhagen.

163 Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique.HAS.TEXTE DES RECOMMANDATIONS Novembre 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/prise_en_charge_medicale_et_chirurgicale_-_recommandations.pdf

164 Troubles féminins et probiotiques : l'intérêt des probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne et de la vaginite à candida. Lemoine E. Thèse Pharmacie. Université Bourgogne. 2017

165 Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Probiotiques pour le traitement de la candidose vulvo-vaginale chez les femmes non enceintes, COCHRANE, November 2017

166 Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N. Therapeutic activity of a Saccharomyces cerevisiae-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis. Virulence. 2017 Jan 2;8(1):74-90

167 La place des probiotiques dans le traitement des vaginoses bactériennes. Chaix A. Thèse Pharmacie.Université Lyon 1. 2016

168 Intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des vulvovaginites récidivantes. Guéry C. Thèse Médecine. Université de Poitier. 2017

169 Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006289. DOI: 10.1002/14651858.CD006289.pub2

170 CNGOF. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Décembre 2007.

171 Russo R, Edu A, De Seta F, et al.Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota., Arch Gynecol Obstet ,April 2018

172 Mitra A, et al. The vaginal microbiota,human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? Microbiome. 2016;4:58.

173 Kero K, et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. Euro J Clin Microbial Infect Dis. 2017.Nov; 36:2215-2219.

174 De Castro-Sobrinho JM,et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. Diag Cytopathol. 2016;44:80-6

175 Mitra A, MacIntyre DA,Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep.2015;5:16865.

176 Verhoeven V,Renard N, Makar A, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. Eur j Cancer Prev. 2013;22:46-51.

177 Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2

178 Hanson L, VandeVusse L, Jermé M, Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. J Midwifery Womens Health. 2016 May;61(3):339-55. doi: 10.1111/jmwh.12472.

179 ObEpi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012

180 Oussalah A. Microbiote intestinal et dysfonction métabolique. La lettre de l'hépatogastroentérologue. Jan fév 2018. vol XXI, n°1; 28-53.

181 Bouter KE, Van Raalte DH, Groen AK, et al. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. Gastroenterology 2017;152:1671-8.

182 Turnbaugh P, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. nature; 457:480-4.

183 Clément K; Le microbiote intestinal: un nouvel acteur de la nutrition? Cah Nutr Diététique. Déc 2015; 50 (6): 6S22-29.

184 Gerard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol Life Sci. 2015. Oct 12.

185 Thalss c, Zeev D, Levy M et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell. 2014 Oct 23;159(3):514-29)

186 Evans CC, et al. Excercice Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a mouse model of High Fat Diet-induced Obesity. PLoS ONE. 2014;9:e92193 et Clarke SF, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity; Gut. 2014;631913-20.

187 Estaki M et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. Microbiome. 2016;4.

188 Bailey et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA. pediatric 2014; 168(11): 1063-1069

189 Mor A et al. Prénatal exposer to sytemic antibacterials and overweignt and obesity in Danish schoolchildren: a prévalence sut. Int J Obes. 2015; 39 (10): 1450-55)

190 Mueller NT, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. Int J Obes (Lond). 2015;39:665-70.

191 Schwartz BS, Pollak J, Bailey-davis L, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. Int j Obes (Lond). 2015 Oct.

192 Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. Int J Obes. 2014;38:1290-8.

193 Exposition aux antibiotiques et risque d'obésité : revue systématique de la littérature, Bottolier Curtet L, Server A, Thèse médecine générale. Université Grenoble. Octobre 2017.

194 Ridaura VK, faith JJ, Ray FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013 sep 6;341(6150):12411214

195 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increase capacity for energy harvest. Nature. 2006. dec 21; 444(7122): 1027-31.

196 Hong CP. et al. Gut-specific Delivery of T-helper 17 cells reduces obesity and insulin resistance in mice. Gastroenterology. 2017:25. poi: S0016-5085(17)30180-4.

197 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice . Sci Transl Med. 2009 Nov 11; (6):6ra14.

198 Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary probiotics in human subjects: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Nutr. 2014 Apr 14;111(7):1147-61.

199 Communiqué de presse national, du CNRS. Diabète de type 1 et microbiote : les cellules MAIT comme biomarqueur et nouvelle cible thérapeutique. Octobre 2017. citant Rouxel O et al. Cytotoxic and regulatory role of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes. Nature Immunology, 9 octobre 2017. DOI : 10.1038/ni.3854.

200 Wang X, Ota N, Manzanillo p, et al. Interleulin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes; nature. 2014 Oct 9;514(7521):237-41.

201Cani PD, Amar J, Iglesias MA,et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul; 56(7): 1761-72.

202 Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr. 2008 May; 87(5):1219-23.

203 Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol.2010 Jul;61(1):69-78.

204 Shin NR, Lee JC,Lee HY, et al. an increase in Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut. 2014; 63:727-35.

205 Qin J, Li Y, Cai Z,et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012; 490:55-60.

206 Bruley de Varannes S. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. Rev du microbiote. 016. Oct 6: 4-10.

207 Martino DJ et al. Relationship between early intestinal colonization, mucosal immunoglobulin A production and systemic immune development. Clin Exper allergy 3007; 38: 69-78.

208 Nicolas S; Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. Rev Fr Allegro. Avr 2016; 56(3): 133-4.

209 Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin Exp Allergy. 2009. Apr;39(4):518-26.

210 Abrahamsson TR, Jakobsson E, Andersson AF. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129:434-40.

211 Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The « microflora hypothesis » of allergic disease. Adv Exp Med Biol 2008; 635: 113-34.

212 Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M,et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and alllergies. J Allergy Clin Immunol. 2014, 133: 1084-1091.

213 Von Mutius E. Etudier les interactions entre le microbiote environnemental et les microbiotes humains. rev du microbiote. 2016. Juin 5: 17-19.

214 Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. J Allergy Clin immune. 2011 sep;128(3): 646-52.e1-5.
215 Zaiss MM,et al. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. Immunity 2015;43:998-1010.

216 Rutten NB , Rijkers CB,meijssen RG, et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. BMC Pediatric. 2015;15:204.

217 Lapin B, Piorkowski J, Ownby D,et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. Ann Allergy asthma immunol. 2015 Mar; 114(3):203-7 (étude rétrospective Américaine entre 1998 et 2009).

218 Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. Probiotic Administration in Early Life Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. PEDIACTRICS. 2013 Sep 1;132(3): e666-e676.

219 Draaisma E, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. Pediatric Allerg Immunol. 2015; 26: 359-66.

220 Etude épidémiologique nationale menée par la société française de dermatologie : « Objectifs Peau » (2017).

221 De Belilovsky C, Bohbot JM. Microbiotes, peau, dermatite atopique et psoriasis. Rev du microbiote.2017, Mars 7: 4-10.

222 Cuello- Garcia CA, Brozek JL, Fiocci A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol.2015 Oct; 136(4):952-61.

223 Kalliomaki M et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076-9.

224 Kalliomaki M et al. Probiotics and prévention atopic disease: 4 years follow-up of randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 1869-71.

225 Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. J allergy Clin immune 2007; 119: 184-91.

226 Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD005205. DOI: 10.1002/14651858.CD005205.pub3.

227 Viljanen M et al. Probiotics in the treatment of atopic eczeam/dematitis syndrome in infants: a double-blind

placebo-controlled trial. Allergy 2005;60:494-500.

228 Fiocchi A,et al. World Allergy Organization-Mc Master university Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J.2015;8:4.

229 Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered Microbial Communities in asthmatic Airways. Neyrolles O, PLoS ONE. 2010; 5(1): e8578.

230 Huang YJ, Nariya S, Harris JM,et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity; J Allergy Clin immune. 2015 Oct;136(4): 874-84.

231 Marri PR, Stern DA, Wright AL,et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum.J Allergy Clin immunol.2013; 131:346-52.

232 Hol j,Van Leer EHG, Elink Schuurman B, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trail. J Allergy Clin Immunol.2008;121:1448-54.

233 Berni Canari R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillius rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. ISME J.2016; 1010:742-50.

234 Felice VD,et al.Microbiota-gut brain signalling in Parkinson's disease: implications for non-motor symptoms. Parkinsonism and Related Disorders 2016,27:1-8.

235 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour, Nat rev Neurosci. 2012;13 (10): 701-12.

236 Tremlett H, Fadrosh D,Lynch s,et al. Gut microbiome in early pediatric multiple sclerosis: a case control study ECTRIMS, 2015 , Barcelona, October 7-10 (Abstract p4.027).

237 Fond G, Chevalier G, Eberl G, et al. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs: mécanismes, données fondamentales, co-morbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. Presse Médcale. Janv 2016; 45(1) 7-19.

238 De Angelis M,Piccolo M, Vannini L,et al. Fecal microbiote and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. PLoS One.2013 Oct 9;8(10):e76993.

239 Partty A, Kalliomaki M, Wacklin p, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. Pediatric research 2015;77: 823-8.

240 De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterrannean diet beneficially impacts the gut microbiote and associated metabolome. Gut 2015.

241 Estruch R,Ros E, salas-salvado J, et al.Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.

242 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ,et al.Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease.Nature.2011.Apr 7;472(7341):57-63.

243 Carbonnel F. Microbiote intestinal et traitement des cancers. Rev des microbiotes. 2018, Mars 10:4.

245 Viviane Amos Aegerter, Frank Bally. Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques : rôle des probiotiques.Revue Médicale Suisse. 2012; volume 8. 1907-191)

ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'entretien

1/ Quelle **représentation** avez vous des probiotiques ?

2/ Voici une liste non exhaustive des probiotiques existant en pharmacie en France : (cf Annexe 2)

Quelle **réaction** avez vous à la lecture de cette liste ?

3/ **En prescrivez vous**?

Si oui: dans quelles i**ndications**?

Est ce une prescription **systématique**?

Quelle est **votre attitude** si un patient vous en demande?

4/ Avez vous des **patients demandeurs**?

5/ Quels **bénéfices** en attendez vous quand vous en prescrivez? Avez vous des **craintes** à en prescrire?

6/ Quelles sont vos **sources** de connaissances sur le sujet (revues, congrès…)?

Avez vous la notion de **recommandations** dans ce domaine?

7/ Lecture de la fiche de synthèse (Annexe 3)

Quelle **remarques** vous viennent à l'esprit en lisant cette fiche?

Annexe 2: LISTE (non exhaustive) des Probiotiques vendus en pharmacie, en France :

Lexique :
> AMM: Autorisation de mise sur le marché (AMM) = médicament
> CA : complément alimentaire
> NR : non remboursé
> UFC: unité formant colonies

PROBIOTIQUE à visée DIGESTIVE
Adulte et enfant :

-BACILOR ® (*Lactobacillus casei var rhamnosus* 10^8-9 germes/gélule) : AMM, NR

-BIOGAIA PRO TECTIS ® (*L. reuteri protectis* DSM 17938 10^8 UFC/j) : CA

-BIOPROTUS VOYAGE ® (*Saccharomyces boulardii, Bifidobacterium lactis, L. acidophilius:* 10^9 germes/gélule , inuline): CA

-CARBOLEVURE ® (*Saccharomyces cerevisiae* 10^8 germes/gramme, charbon activé) : AMM, NR

-ERGYPHILUS CONFORT ® (*L. plantarum, L. rhamnosus GG, B. longum, L. acidophilus, B. bifidum* : env 10^9 UFC/j) : CA

-ERGYPHILUS ENFANT ® (*L. rhamnosus GG, L. fermentum, B. infantis*, vit D3: 10^9 germes/ gélule): CA

-ERGYPHILUS PLUS ® (*L. rhamnosus GG, L. paracasei, L. acidophilius, B. bifidum*: 10^8-9 germes/gélule) : CA

-LACTEOL ® (*L. fermentum et L. delbrueckii* 10^10 UFC/j): AMM, NR

-LACTIBIANE ENFANT ® (*B. longum, L. helveticus, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilius, lactobacillus rhamnosus* LA 801 : 10^9 germes/sachet , vitamine D) : CA

-LACTIBIANE REFERENCE ® (*B. longum, L. helveticus, Lactococcus lactis, S. thermophilus* : 10^10 germes/ gélule) : CA

-LACTIBIANE VOYAGE ® (*L. acidophilius, L. casei LA 203, L.plantarum LA 301* : 10^10 germes/ gélule) : CA

-MAXIFLORE ® (Fructo oligo-saccharides, inuline, *L. helveticus Rosell-52, L. helveticus Lafti® L10, L. rhamnosus Rosell-11, B. longum Rosell-175* : 10^9-10 UFC/j , vitamine D) : CA

-PROBIOLOG ® (*L. acidophilius, B. lactis* : 10^9 germes/gélule) : CA

-PROBIOVANCE D® (*S. boulardii, B. animalis lactis, L. acidophilus* : 10^9 germes/gélule, Oligofructose) : CA

-ULTRALEVURE ® (*S. boulardii CNCM I-745* cellules de levures/gélule) : AMM, NR

-VSL#3 ® (*S. thermophilus, B. breve, B. longum, B.infantis, L.acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii bulgaricus* : env 10^11 Germes/ sachet) : CA

Nourrisson:

-BABY-FLORE ® (*L. rhamnosus Rosell 11, L. helveticus* 52: env 10^9-10 UFC/ j , vit D): CA

-BIFIBABY (*Bifidobactérium breve BR03 et B632:* 10^ 8 Germes/ dose) : CA

-ULTRA-BABY ® (*S. boulardii:* 10^9 UFC/stick): CA

: les laits infantiles de type GALLIA BEBE EXPERT, GALLIA CALISMA, GALLIA GALLIAGEST , PICOT AC action colique, PICOT AT action transit, contiennent des probiotiques.

PROBIOTIQUE à visée GYNECOLOGIQUE

-CANDI 5 ® (*L. helveticus* 10^9 UFC/j , canneberge, propolis, vitamine B8 …): CA

-FEMIBION INTIME ® (*L.rhamnosus GR, L. reuteri* : 10^9 Germes/ gélule): CA

-FLORGYNAL ® (*L. casei var rhamnosus doderleini* 10^9 Germes/ gramme, estriol, progestérone): AMM, Remboursement 30%

-GYNEBIOTIC INTIMA ® (*L. acidophilus:* 10^9 UFC/j, acide lactique , krameria triandra): CA

-GYNOPHILUS ® (*Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein* 10^9 Germes/ gramme): CA

-HYDRALIN FLORA ® (*L. plantarum* 10^10 germes/ gélule) : CA

-IMGALT ® (*B. lactis, B. longum, L. acidophilius,L. rhamnosus, L. paracasei* : 10^9 UFC/j): CA

-LACTIBIANE CND ® (*L. helveticus LA401 candisis*: 10^9-10 Germes/ gelule): CA

-MEDIGYNE ® (*L. rhamnosus PB01, L. gasseri* : 10^8 Germes/ gélule) : CA

-OROGYN ® (*L. rhamnosus Rosell-11, L. helveticus , L. brevis HA-112* : 10^9 UFC/g): CA

-TROPHIGIL ® (*Lactobacillus casei var rhamnosus döderleini* 10^9 Germes/gélule , Estriol, Progestérone) : AMM, Remboursement 30%

PROBIOTIQUE à visée URINAIRE

-CANDI 5 ® (*L. helveticus* 10^9 UFC/j , canneberge, propolis, vitamine B8…): CA

-FEMINABIANE C.U. ® (*Lactobacillus plantarum LA901* 10^9 Germes/gelule) : CA

-GYNEBIOTIQUE ®PRO cranberry (*L. helveticus, L. rhamnosus ROO1* : 10^9 UFC/j, cranberry) : CA

-LERO GYNELYS ® (*L. fermentum, L. rhamnosus* 10^9 UFC/j , cranberry) : CA

Source: VIDAL

Annexe 3 : PROBIOTIQUES : Fiche de synthèse

1/ Définition OMS :

-Probiotique: micro-organisme vivant (levure ou bactérie) qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

-Prébiotique: substrat des probiotiques, afin d'en accroitre la croissance et l'activité.

2/ Littérature: **Multiples études, de qualité médiocre à modérée. Résultats contradictoires.**

-> Méta analyse Cochrane 2018 concernant les probiotiques digestifs : synthétise les études déjà réalisées: **trop d'imprécision**. Recommandation de réaliser de nouvelles études plus détaillées (dosage, durée, mode de fabrication, conditionnement…).

-3/ Cadre légal: HAS et ANSM 2017:

Service Médical Rendu insuffisant pour tous les probiotiques.
Retrait de l'appellation « dispositif médical » depuis avril 2017 pour les nouveaux probiotiques de l'appellation **« complément alimentaire »**.

Seul l'ULTRALEVURE, le LACTEOL, le BACILOR et le CARBOLEVURE gardent une autorisation de mise sur le marché. (ainsi que FLORGYNAL et TROPHIGIL qui en contiennent en partie)

En vente libre sans ordonnance. Pas de remboursement. Accessible en pharmacie, parapharmacie, magasins « spécialisés » (type magasins biologiques), sur Internet…

-4/ **MAIS**, quelques **études** montrent des résultats **favorables** aux probiotiques **:**

- Diminution de **la durée (25 h de moins) et du volume de diarrhée,** lors de **gastroentérite aiguë chez l'enfant**, notamment avec ***Lactobacillius rhamnosus GG et Saccharomyces boulardii.*** Pas de preuve d'efficacité chez les adultes.

- Preuve modérée de **diminution de l'incidence de Diarrhée associée aux Antibiotiques** avec le ***Lactobacillius rhamnosus GG*** **ou le *Saccharomyces boulardii* à haute dose**, notamment chez les **enfants**.

  - **Prévention de la récidive de Clostridium Difficile** lors d'un traitement par Antibiotiques : **preuve modérée** de leur efficacité, ssi les **patients sont à haut risque de récidive**. Les plus prometteurs sont les *Lactobacillius* et *Saccharomyces boulardii*.

- Lors d'une **candidose vulvo-vaginale, les ovules de probiotique** (Notamment certaines souches de **Lactobacillius**) en traitement adjuvant d'un antifongique pourrait améliorer la guérison clinique à court terme et éviter les rechutes à 1 mois, sans effet sur le long terme.

5/ Conclusion:

=> **Les résultats sont peu exploitables en pratique courante** en France, sans nouvelle études avec un niveau de preuve plus élevé. Les résultats actuels sont cependant encourageants.

5/ Les précautions d'emploi :

Contre-indications: (avis ANSM 2018, concernant le Saccharomyces boulardii, l'extension aux autres probiotiques n'est pas clairement décrit)

- patient **immuno-déprimé** ou présentant un état critique
- patient porteur d'un **cathéter veineux central**

Précautions d'emploi:

- patient à risque d'endocardite infectieuse (245)
- patient présentant une pancréatite aiguë
- prématurés. (controversé)
- femmes enceintes (controversé)

6/ **Effets indésirables:**

- **Rares effets bénins** (nausée, gaz, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, constipation…)
- Très rare risque de **fongémie ou septicémie**, principalement chez les immuno-déprimés.
- Attention au **manuportage**, notamment du S. boulardii, chez les porteurs d'un cathéter veineux central.

7/ Recommandations de « bon sens » à privilégier.

-Favoriser l'**allaitement maternel**

-**Alimentation méditerranéenne**: équilibrée, diversifiée, riche en fibres, modérée en protéines animales, pauvre en graisse saturées et en sucres rapides.

-**Pas de surmédicalisation** : respect des indications des antibiotiques (spectre le plus étroit et durée la plus courte, notamment chez les enfants et les femmes enceintes) et des Inhibiteurs de la pompe à protons.

-Sur le plan gynécologique : Toilette avec un savon au pH adapté, pas de lavage vaginal, privilégier les sous vêtements en coton et non serrés, essuyage après les selles d'avant vers l'arrière.

-Le contact avec les **animaux** semble favorable pour la prévention des allergies (chien…)

-**Activité physique** régulière d'intensité légère à modérée

Annexe 4: Tableau des caractéristiques des médecins

Tableau d'échantillonnage

Médecin	Mode d'exercice	Tranche d'age	Ancienneté d'installation	Sexe	Lieu d'exercice	Mode d'exercice	Prescription de probiotique	Reçoit des visiteurs médicaux
	interne (I)/ remplaçant(R) /libéral (L)	< 35/ 35-50/ >50 ans	< 10 ans, 10-20 ans, > 20 ans ,(o = non installé)	H/F	rural (R) / semi rural (SR)/ urbain (U)/ mixte (M)	seul (S)/en groupe (G)	souvent (S)/ parfois(P)/ jamais (J)	oui/ non
1.	R	< 35 ans	o	F	M(U/SR/R)	o	P	non
2.	I	< 35 ans	o	F	U	o	P	oui
3.	L	> 50 ans	> 20 ans	F	U	G	S	non
4.	R	< 35 ans	o	F	M (U/SR)	o	P	oui
5.	I	< 35 ans	o	F	M	o	P	oui
6.	L	> 50 ans	> 20 ans	H	U	S	P	oui
7.	L	> 50 ans	> 20 ans	H	U	G	J	oui
8.	L	35-50	< 10 ans	F	U	G	P	oui
9.	L	> 50 ans	> 20 ans	H	U	G	S	oui
10.	L	> 50ans	> 20 ans	H	U	G	J	peu
11.	L	> 50 ans	> 20 ans	H	R	G	S	peu
12.	R	< 35 ans	o	F	M (U/SR)	o	S	oui
13.	L	> 50 ans	> 20 ans	F	U	S	J/ P	oui
14.	L	> 50 ans	> 20 ans	F	U	S	S	oui
15.	R	< 35 ans	o	H	M (U/SR)	o	J/P	oui
16.	I	< 35 ans	o	H	M	o	P	non
17.	L	35-50	< 10 ans	F	SR	G	P	oui
18.	R	< 35 ans	o	F	SR	o	J/P	non
19.	L	> 50 ans	> 20 ans	H	R	S	P	peu

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

GUILLEMIN Laetitia Probiotiques: la représentation des médecins généralistes du Puy de Dôme. Analyse qualitative par entretiens individuels.
TH Médecine Clermont Ferrand 2018

RESUME

CONTEXTE L'analyse des microbiotes et des probiotiques est devenu en une dizaine d'années un sujet de recherche considérable. La modulation des microbiote intestinal et vaginal laisse entrevoir de nouvelles voies thérapeutiques. Les études sont nombreuses mais les méta-analyses sont souvent contradictoires ou de qualité modérée (ref cochrane 2018). Le peu de certitudes scientifique s'oppose à l'abondance des compléments alimentaires probiotiques, vendus librement.

OBJECTIF Evaluation des représentations qu'ont les médecins généralistes des probiotiques.

METHODES Etude qualitative, descriptive par entretiens individuels semi-directifs à questions ouvertes suivant une grille pré-établie, de médecins généralistes exerçant dans le Puy de Dôme. Les critères d'inclusion sont: généraliste thèsé travaillant au moins partiellement en libéral, généraliste non thèsé mais ayant réalisé un stage en autonomie ou effectué des remplacements de médecine générale. Exclusion des retraités, des salariés et des internes n'ayant pas effectué de stage en autonomie.

RESULTATS Réalisation de 19 entretiens, de janvier à juin 2018, de 3 internes, 5 remplaçants, 11 médecins libéraux thèsé, dont 11 femmes et 8 hommes. Analyse selon une approche inductive générale. Les représentations des probiotiques sont hétérogènes, mêlant connaissances, croyances et empirisme. Les prescriptions sont très variables d'un médecin à l'autre. Les connaissances scientifiques actuelles sont considérées comme floues. Les bénéfices attendus sont très variés: de l'effet placebo seul à un bénéfice réel. L'envie de « faire plaisir » est fréquemment entendu. La majorité des praticiens les considèrent d'une grande innocuité. Les demandes de prescription sont peu importantes mais nombre de leur patient en prennent sans avis médical. La majorité des prescriptions médicales de probiotiques semblent faire suite à une demande du patient.

CONCLUSION Face à des produits médiatisés et en absence de recommandations claires, la place du généraliste est délicate. Les représentations et prescriptions des médecins interrogés sont très hétérogènes. Ce travail comporte une seconde partie, de bibliographie, synthétisé dans une fiche mémo, dont l'objectif est d'améliorer la pratique clinique des généralistes.

MOTS CLEFS : Médecine générale - Microbiote - Probiotiques - Lactobacilles - Saccharomyces- Recherche qualitative - Pratique professionnelle

JURY
Président: Mr DAPOIGNY Michel, Professeur, Gastro-Entérologie
Membres: Mr BOIRIE Yves, Professeur, Nutrition Humaine
Mr CLEMENT Gilles, Professeur, Médecine Générale
Mr SCANZI, Docteur, Gastro-Entérologie

DATE DE LA SOUTENANCE: 20 décembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR