

État des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde

Florie Le Thuaut

▶ **To cite this version:**

Florie Le Thuaut. État des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02496704

HAL Id: dumas-02496704

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02496704

Submitted on 3 Mar 2020

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 N°223

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2019

Par LE THUAUT Florie
Née le 3 novembre 1991

Titre

Etat des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Raphaël Enaud

Jury

Monsieur le Professeur Thierry Lamireau	Président
Monsieur le Professeur David Laharie	Juge et Rapporteur
Madame le Docteur Laurence Dahlem	Juge
Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph	Juge
Monsieur le Professeur Thierry Schaeverbeke	Juge

Remerciements

Aux membres du jury,

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

Monsieur le **Professeur David LAHARIE**, je vous remercie de l'attention que vous avez porté à mon travail et de vos conseils qui ont permis son aboutissement.

Monsieur le **Professeur Thierry SCHAEVERBEKE**, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Monsieur le **Professeur Jean-Philippe JOSEPH**, merci pour votre soutien durant mon travail de thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Madame le **Docteur Laurence DAHLEM**, merci de m'avoir fait le plaisir de participer à ce jury.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le **Docteur Raphaël ENAUD**, merci pour ta bienveillance et ta patience ainsi que pour ton soutien et ton implication durant ce travail de recherche.

A mes enseignants,

Aux médecins du **Département de Médecine Générale de Bordeaux**, merci pour la transmission de vos connaissances.

A mes tuteurs et collègues,

Merci à l'équipe du **service de gériatrie de Pau**, du **service des urgences de Sarlat**, du **service de MAU 2 de Bagatelle**, du **centre antidouleur de Pellegrin** et de la **PMI de Talence**.

Mes co-internes, merci de m'avoir épaulée durant nos semestres passés ensemble.

Merci au **Docteur Sandrine CERDA-BRAZE** qui m'a permis de trouver la confiance et l'audace pour débuter mon travail de thèse.

Merci aux **Docteur Nathalie MARIAGE** et **Docteur Gilles BALLAN**, pour votre tutorat en cabinet libéral.

Merci aux **Docteur Suzanne DUPAU** et le **Docteur Laurent LAHAYE**, pour mon apprentissage en autonomie au cabinet.

Aux colocs,

Ma famille Paloise, merci pour ce formidable premier semestre d'internat.

A mes amies,

Cécile, **Megan**, **Chloé** et **Cassandre**, merci d'être toujours à mes côtés depuis le temps malgré mes études plus que prenantes.

Adeline, merci pour nos nombreuses sessions de travail à la bibliothèque universitaire.

Marion, merci pour toutes nos sorties mémorables durant nos années passées à la faculté.

A ma famille,

Mes parents, mon frère et mes grands-parents, merci pour votre soutien au cours de mon parcours.

Mon futur époux, merci pour ton implication, le temps dédié aux nombreuses relectures et corrections ainsi que ta précieuse écoute et ton encouragement.

Et merci à ma **belle-famille**.

Sommaire

1. Introduction 9

1.1 Le microbiote intestinal 9

1.1.1 Généralités sur le microbiote intestinal 9

1.1.2 Principales fonctions du microbiote intestinal 9

1.1.3 Notion de dysbiose intestinale 10

1.1.4 Exemples de dysbiose 11

1.1.4.1 Diarrhée post-antibiotique 11

1.1.4.2 Microbiote et syndrome de l'intestin irritable 11

1.1.4.3 Microbiote et gastro-entérite aiguë 12

1.1.4.4 Microbiote et coliques du nourrisson 12

1.1.5 Modulation du microbiote 12

1.2 Probiotiques 13

1.2.1 Généralités et définitions 13

1.2.2 Mode d'action des probiotiques 14

1.2.3 Effets indésirables des probiotiques 15

1.2.4 Prescription de probiotiques en pratique clinique en pédiatrie 16

1.2.4.1 Dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques 16

1.2.4.2 Dans le syndrome de l'intestin irritable 16

1.2.4.3 Dans la gastro-entérite aiguë 17

1.2.4.4 Dans les coliques du nourrisson 17

1.2.4.5 Recommandations sur la prescription de probiotiques 17

1.3 Contexte et objectifs de l'étude 18

2. Matériel et Méthodes 21

2.1 Type d'étude et population étudiée 21

2.2 Sélection des indications 21

2.3 Questionnaire 21

2.3.1 Elaboration du questionnaire 21

2.3.2 Diffusion du questionnaire 22

2.3.3 Guide d'aide à la prescription des probiotiques 22

2.4 Interprétation des prescriptions par rapport aux recommandations 23

2.5 Analyse statistique 25

3. Résultats 27

3.1 Description de la population 27

3.2 Questions générales sur les probiotiques 29

3.3 Prescriptions de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant 34

3.4 Prescriptions de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant 37

3.5 Prescriptions de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë de l'enfant 40

3.6 Prescriptions de probiotiques dans les coliques du nourrisson 43

3.7 Analyses multivariées 45

4. Discussion 46

5. Conclusion 56

6. Références 57

7. Annexes 64

8. Serment d'Hippocrate 78

Tableaux

Tableau 1. Résumé des caractéristiques des participants 28

Tableau 2. Opinions et habitudes de prescription des probiotiques 30

Tableau 3. Formation, sentiment d'être à l'aise face aux questions des patients et connaissances de recommandations sur les probiotiques 31

Tableau 4. Indications de prescription ou de conseil de probiotiques chez l'enfant 32

Tableau 5. Contre-indications et effets indésirables des probiotiques. Limitations de l'utilisation des probiotiques 33

Tableau 6. Prescription de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant 35

Tableau 7. Prescription de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant 38

Tableau 8. Prescription de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë chez l'enfant 41

Tableau 9. Prescription de probiotiques dans les coliques du nourrisson 43

Tableau 10. Résultats de l'analyse multivariée 46

Figures

Fig 1. Processus d'échantillonnage (Diagramme de flux) 27

Fig 2. Prescriptions de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant (n=142) 36

Fig 3. Prescriptions de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant (n=99) 39

Fig 4. Prescriptions de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë chez l'enfant (n=122) 42

Fig 5. Prescriptions de probiotiques dans les coliques du nourrisson (n=85) 44

Annexes

Annexe 1. Définition probiotique, prébiotique, symbiotique et postbiotique 64

Annexe 2. Questionnaire 65

Annexe 3. Mail envoyé par le Conseil départemental de la Gironde de l'Ordre des médecins aux Médecins Généralistes de Gironde 73

Annexe 4. Guide d'aide à la prescription des probiotiques 74

Annexe 5. Facteurs influençant le fait que les participants aient connaissance de l'existence de recommandations, qu'ils se sentent à l'aise sur le sujet, qu'ils considèrent qu'il existe des contre-indications, qu'ils prescrivent des probiotiques ou qu'ils en prescrivent en première intentions 76

Annexe 6. Facteurs influençant la prescription selon les recommandations 77

Table des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence de Sécurité du Médicament
AVK	Antivitamine K
CD	Clostridium Difficile
CDOM	Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins
DAA	Diarrhée Associée aux Antibiotiques
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition
ET	Ecart-type
GEA	Gastro-Entérite Aiguë
HAS	Haute Autorité de Santé
HP	Helicobacter Pylori
IC	Intervalle de Confiance
IQR	Intervalle interquartile
LGG	*Lactobacillus rhamnosus GG*
Lr	*Lactobacillus reuteri* DSM 17938
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NR	Non Renseigné
OR	Odds Ratio
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
Sb	*Saccharomyces boulardii*
SII	Syndrome de l'Intestin Irritable
UFC	Unités Formant Colonies
VVC	Voie Veineuse Centrale
WGO	World Gastroenterology Organisation

1. Introduction

1.1 Le microbiote intestinal

1.1.1 Généralités sur le microbiote intestinal

Le microbiote se définit par l'ensemble des microorganismes (bactéries, virus, parasites, champignons) commensaux qui vivent dans un environnement spécifique. Depuis ces dernières années, la recherche sur le microbiote humain est en pleine expansion, notamment grâce à l'arrivée des nouvelles techniques de séquençage haut débit (séquençage ciblé du gène de l'ARNr 16S et séquençage métagénomique – ou *shotgun* – de l'ADN) qui permettent son analyse de manière plus exhaustive qu'avec les techniques de culture habituelles (1). Au niveau intestinal, le microbiote bactérien comporte à lui seul 100 000 milliards microorganismes appartenant à 160 espèces différentes (2). Il colonise les parois, et en interaction avec son hôte, il joue un rôle dans la régulation de nombreuses fonctions (digestives, métaboliques ou encore immunitaires) (3).

1.1.2 Principales fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est désormais considéré, à bien des égards, comme un organe à part entière. Il possède de multiples fonctions le rendant indispensable à l'homéostasie de l'hôte. Tout d'abord, le microbiote contribue à l'effet barrière au niveau intestinal. Les microorganismes qui le composent protègent l'hôte contre les agents pathogènes par la production de substances antibactériennes (bactériocines) ou en rentrant en compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion sur les cellules de la paroi digestive (2). Il induit également la production d'IgA sécrétoires et renforce les jonctions entre les cellules épithéliales (en induisant la production des claudines) (4). Le microbiote intestinal contribue aussi au bon développement, à la maturation et au maintien du système immunitaire intestinal grâce à la

stimulation de différentes populations de lymphocytes effecteurs ou régulateurs (2). Ainsi, l'influence des bactéries commensales sur la réponse immunitaire représente une interaction majeure entre le microbiote et son hôte. Enfin, les microorganismes qui composent le microbiote participent au métabolisme des glucides, protéines et lipides (2). La grande diversité des métabolites synthétisés par le microbiote est absorbée au niveau intestinal et participe à la santé locale ou systémique de l'hôte. C'est notamment le cas des acides gras à courte chaine (ex : butyrate), issus de la fermentation des glucides au niveau du colon, qui jouent un rôle sur la trophicité colique et également sur le système nerveux central en régulant l'appétit (5). Le microbiote intestinal représente par ailleurs une source non négligeable de certaines vitamines (Vitamine K2, B8 et B12).

1.1.3 Notion de dysbiose intestinale

La mise en place du microbiote intestinal d'un individu remonte à ses premiers instants de vie lors de l'accouchement et de son passage à travers la filière génitale. Il a été d'ailleurs bien démontré que des nourrissons nés par césarienne avaient un microbiote intestinal différent de ceux nés par voie basse (6). Sa composition est considérée comme proche de celle d'un adulte à partir de l'âge de deux à trois ans. Cependant, au cours de la vie, il peut subir des variations sous l'influence de nombreux facteurs (traitements médicaux, conditions d'hygiène, alimentation, infections, hormones…), mais sa capacité de résilience peut lui permettre de retrouver son état de base dans certaines situations (7). Le rôle essentiel de la « flore intestinale » dans l'homéostasie est maintenant reconnue et l'impact d'un déséquilibre – appelé dysbiose – dans la physiopathologie de nombreuses pathologies, digestives et extra-digestives, fait encore l'objet de nombreuses études. Des associations ont notamment pu être établies entre une dysbiose et une mauvaise maturation du système immunitaire ainsi que le développement d'allergies, de maladies neuro-psychiatriques (autisme, schizophrénie et troubles de l'humeur),

de maladies métaboliques (diabète et obésité) et de maladies inflammatoires (intestinales et articulaires) (3,8–14).

1.1.4 Exemples de dysbiose

1.1.4.1 Diarrhée post-antibiotique

L'administration d'antibiotiques par voie orale ou parentérale ne cible pas seulement les bactéries responsables de l'infection à traiter mais détruit également les microorganismes commensaux du microbiote intestinal. L'antibiothérapie systémique s'accompagne donc d'une dysbiose intestinale et, dans 10% des cas, d'une diarrhée pendant ou au décours des antibiotiques. Cette diarrhée peut être expliquée par deux mécanismes. D'une part, la perturbation transitoire du métabolisme microbien, et notamment la diminution de sa capacité de fermentation, peut entrainer une diarrhée osmotique. D'autre part, la destruction des bactéries endogènes laisse place à des niches vides, diminuant l'effet barrière, et favorisant l'expansion de germes pathologiques (15). Par exemple, l'antibiothérapie est un facteur de risque majeur de diarrhée dite « pseudo-membraneuse », due à la multiplication de *Clostridium difficile,* sécrétant les toxines A et B (16).

1.1.4.2 Microbiote et syndrome de l'intestin irritable

La physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable (SII) n'est pas encore tout à fait bien comprise. Ce syndrome peut apparaître à la suite d'une infection digestive aiguë ou d'une antibiothérapie systémique, perturbant alors le microbiote. Bien que toujours considérée comme une maladie multifactorielle, de plus en plus de données sont en faveur de la participation d'une dysbiose dans la survenue du SII. La composition du microbiote chez ces patients est altérée avec une diminution de la diversité, une sous-représentation des Bifidobactéries et un excès de Clostridies et de Firmicutes (17). Cette dysbiose entraine une production excessive de gaz ainsi qu'une altération de la barrière intestinale augmentant la

perméabilité et provoquant une inflammation intestinale chronique à l'origine d'une hypersensibilité viscérale. Un dysfonctionnement entre le système nerveux entérique et le système nerveux central (axe intestin-cerveau) semble également résulter de cette dysbiose et participe aux troubles psychiques anxio-dépressifs couramment retrouvés chez ces patients (18).

1.1.4.3 Microbiote et gastro-entérite aiguë

Bien que d'origine infectieuse, due le plus souvent à rotavirus en France, les gastro-entérites aiguës peuvent être associées à une dysbiose. Une diminution de la diversité bactérienne est observée au cours d'un épisode de diarrhée infectieuse (19). De plus, lors de la phase de récupération, le microbiote s'enrichie en Protéobactéries avant de retrouver une composition proche de son état de base (20).

1.1.4.4 Microbiote et coliques du nourrisson

La composition du microbiote intestinal des nourrissons atteints de coliques diffère des nourrissons sains. Les Bifidobactéries et Lactobacilles sont retrouvés en faible quantité dans les selles contrairement à *Escherichia Coli*, aux Klebsielles et Bacteroidetes et à d'autres bactéries anaérobiques Gram-négatif qui sont retrouvées en grande quantité (21,22). Ces dernières contribuent à une inflammation locale et une production accrue de gaz (23,24). Tout comme dans le SII, l'hypersensibilité engendrée par la dysbiose pourrait être à l'origine de l'inconfort intestinal (25).

1.1.5 Modulation du microbiote

Qu'il s'agisse d'une démarche préventive ou curative d'une dysbiose, différents moyens peuvent permettre de moduler le microbiote intestinal. L'alimentation peut influencer la composition du microbiote intestinal dès la petite enfance. L'utilisation de fibres alimentaires

semble favoriser la richesse, la diversité et la stabilité du microbiote (26). L'apport de prébiotiques, substrats qui stimulent de manière sélective la croissance de bactéries bénéfiques, ou de probiotiques, souches bactériennes vivantes bénéfiques pour la santé de l'hôte, sont aussi des moyens d'agir sur le microbiote d'un individu (27). Enfin, la restauration d'un microbiote intestinal par l'intermédiaire d'une transplantation fécale a démontré son efficacité dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* récidivantes (28) et est en cours d'évaluation dans d'autres pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (29,30).

1.2 Probiotiques

1.2.1 Généralités et définitions

La première observation du rôle bénéfique de certaines bactéries sur l'homme remonte à 1907 par Eli Metchnikoff, chercheur à l'Institut Pasteur et prix Nobel de médecine. Il avait suggéré que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles ». Parallèlement, le pédiatre Henry Tissier, a observé en 1906 un manque de bactéries « bifides » chez les enfants présentant une diarrhée par rapport aux enfants sains et a supposé qu'une administration de ces dernières aux enfants malades permettrait de restaurer leur flore. Le terme probiotique n'apparaît que dans les années 60, avec une définition émanant de Lilly et Stillwell : « substances produites par des microorganismes qui favoriseraient la croissance d'autres microorganismes ». Puis en 1989, Fuller propose une définition reprenant l'approche thérapeutique de Tissier provenant de microorganismes : « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal ». Cette définition se rapproche de celle retenue par l'OMS en 2001 :

« microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité adéquate, exercent une action positive sur la santé de l'hôte » (27). Par ailleurs, lorsque des prébiotiques, considérés comme le substrat alimentaire des microorganismes, sont associés aux probiotiques, l'ensemble est alors appelé symbiotique. Les postbiotiques sont quant à eux les substances issues de la fermentation des probiotiques (31) (cf. définitions **Annexe 1**). Cette étude ne se concentrera que sur la prescription des probiotiques.

Actuellement, les probiotiques sont classés selon des groupes taxonomiques. Chaque microorganisme peut être regroupé dans une famille portant des similitudes. Ils sont définis par leur genre (ex : ***Lactobacillus***, ***Bifidobacterium***, ***Saccharomyces***…), leur espèce (ex : *Lactobacillus* ***rhamnosus*** / ***acidophilus*** / ***casei*** / ***reuteri***…) puis leur souche (ex : *Lactobacillus rhamnosus* ***GG***) (27,32). Leurs actions sur l'hôte dépendent le plus souvent de la souche utilisée.

1.2.2 Mode d'action des probiotiques

Différents modes d'action des probiotiques contribuent à leur interaction avec l'hôte (32,33) :

- La modulation de la fonction immune, avec notamment la modulation du profil des cytokines pro-inflammatoires, l'activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et l'induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires
- Le métabolisme des nutriments (ex : production de l'enzyme β-galactosidase permettant la dissociation du lactose) et hydrolyse des acides biliaires
- La diminution de la virulence des microorganismes pathogènes, avec notamment la compétition pour l'adhésion aux cellules épithéliales, la compétition des nutriments et la production de substances antimicrobiennes (bactériocines)

- L'amélioration de la barrière intestinale, avec l'augmentation des jonctions intracellulaires, l'augmentation de la sécrétion de mucus et de la production de butyrate

L'efficacité des probiotiques dépend de leur capacité à coloniser le tube digestif. Tout d'abord, les probiotiques doivent résister à l'acidité gastrique pour parvenir au tractus intestinal. La capacité des probiotiques à moduler de façon durable le microbiote endogène de l'hôte reste encore largement débattue. Dans l'ensemble, la majorité des études n'appuie pas le rôle des probiotiques dans la modulation compositionnelle ou fonctionnelle du microbiote, autre que la présence transitoire des souches probiotiques elles-mêmes pendant la période de consommation (33). De plus, une étude récente a montré que les probiotiques supplémentés étaient associés aux muqueuses chez 60% des individus traités et que 40% des individus avaient une résistance à la colonisation. La colonisation de la muqueuse n'était pas liée à l'abondance des souches probiotiques dans les selles mais pouvait être prédite par une combinaison de facteurs de base de l'hôte et du microbiome pré-supplémentation, ce qui met en évidence la possibilité future d'une médecine personnalisée des probiotiques (34). Par ailleurs, dans la plupart des études, l'analyse des selles des patients post-supplémentation ne retrouvait pas les souches qui ont été administrées, évoquant l'impact seulement transitoire des probiotiques (33).

1.2.3 Effets indésirables des probiotiques

Même si l'utilisation des probiotiques chez l'enfant semble sûre en général, même à fortes doses, la consommation de probiotiques n'est pas dénudée de risque. Même si relativement rares, différents effets indésirables ont été décrits dans la littérature : infections systémiques, activité métabolique délétère (comme la production de D-lactate pouvant conduire à une acidose lactique), une stimulation excessive du système immunitaire (sans avoir de recul sur le long terme) ou le transfert de gènes (33,35–37).

Les probiotiques doivent donc être utilisés avec précaution dans certains contextes, tels que la prématurité, l'immunodépression, la présence d'un cathéter veineux central ou encore les grêles courts. De plus, certaines souches probiotiques ne sont pas recommandées chez les enfants, comme *Enterococcus faecium* SF68, en raison du transfert possible de gènes de résistance à la vancomycine (38).

1.2.4 Prescription de probiotiques en pratique clinique en pédiatrie

1.2.4.1 Dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques

L'analyse du groupe de travail de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition (ESPGHAN) de tous les essais cliniques randomisés disponibles sur les prébiotiques et les probiotiques (cinq études couvrant 445 enfants), a montré que, par rapport aux placebos ou à l'absence de traitement, que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) réduit le risque de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) de 23% à 9% (39). L'administration de *Saccharomyces boulardii* a réduit le risque de 21% à 9% dans six essais cliniques randomisés couvrant 1 653 enfants (39). De plus, *S. boulardii* a réduit le risque de diarrhée associée à *Clostridium difficile* dans deux essais cliniques randomisés couvrant 579 enfants (RR 0,25, IC à 95% 0,08-0,73) (39). Cependant, une étude récente modère ces résultats, en indiquant que les probiotiques pourraient altérer la capacité de résilience du microbiote des patients après une antibiothérapie (33).

1.2.4.2 Dans le syndrome de l'intestin irritable

Une méta-analyse réalisée en 2017 a montré que les probiotiques, en général, réduisaient significativement la fréquence des douleurs abdominales comparativement aux placebos (40). Cependant, il existait une grande hétérogénéité dans la méthodologie des études incluses et aucune analyse sous-groupe en fonction de la souche n'a été réalisée. Par ailleurs, plusieurs essais cliniques randomisés avec LGG et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ont

montré que ces souches pouvaient diminuer l'intensité de la douleur chez les enfants souffrant de douleurs abdominales fonctionnelles (41–44). Mais encore une fois, étant donné la différence méthodologique entre les études (critères d'inclusion, durées d'intervention et critères de jugements différents), le niveau de preuves reste faible (38).

1.2.4.3 Dans la gastro-entérite aiguë

Lors d'une gastro-entérite aiguë (GEA) chez l'enfant, LGG et *S. boulardii* peuvent être utilisés en complément de la réhydratation orale. Une méta-analyse de 11 essais cliniques randomisés, portant sur 2 444 enfants, a montré que le LGG réduisait significativement la durée de la diarrhée par rapport aux placebos ou l'absence de traitement (différence moyenne -1,05 jours, IC à 95% -1,7 à -0,4) (45). Une autre méta-analyse de 11 essais cliniques randomisés (306 patients) sur *S. boulardii* dans la GEA a montré que cette souche réduisait significativement la durée de la diarrhée (différence moyenne -0,99 jours, IC à 95% -1,4 à -0,6) (46).

1.2.4.4 Dans les coliques du nourrisson

Quelques données prometteuses existent sur l'efficacité de *L. reuteri* DSM 17938 dans la prévention des coliques du nourrisson, mais nécessitent d'être confirmées (47). Concernant le traitement des coliques, les données sont discordantes et le niveau de preuves reste faible. Cependant, une méta-analyse a conclu que l'administration de *L. reuteri* DSM 17938 réduisait le temps de pleurs quotidien au 21eme jour de 43 minutes, surtout chez les nourrissons allaités (48). Il n'y a aucune preuve d'efficacité concernant d'autres souches de probiotiques.

1.2.4.5 Recommandations sur la prescription de probiotiques

Certaines recommandations ou guidelines ont été émises par plusieurs sociétés savantes et groupes d'experts internationaux, et notamment : le World Gastroenterology Organisation (WGO) en 2017 (32), l'ESPGHAN en 2014 (concernant la prévention de la DAA de l'enfant)

(49) et en 2016 (pour la prise en charge de la GEA de l'enfant) (39) et ainsi que les recommandations d'un groupe de travail d'experts européen en 2017 concernant les probiotiques dans différentes indications chez l'enfant (38).

1.3 Contexte et objectifs de l'étude

Il existe ces dernières années un enthousiasme de la communauté scientifique mais également des médias et de la population générale, autour de la question du microbiote et notamment des effets des probiotiques. L'intérêt porté aux probiotiques par les médecins, n'a jamais été aussi important, malgré un déremboursement récent et des efficacités cliniques pas toujours démontrées (50). Mise à part l'ULTRA-LEVURE® qui possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les probiotiques sont considérés comme des compléments nutritionnels et ne sont pas soumis à la même règlementation que les médicaments (27). Cela a favorisé la multiplication de l'offre sur le marché, avec de nombreuses souches ou associations de souches différentes. Pourtant, les preuves de leur efficacité restent limitées, et concernent que certaines souches dans des indications bien précises. Certains auteurs mettent en garde contre « l'effet parapluie » de la prescription de probiotiques, qui consiste à prendre pour acquis l'effet d'une souche pour une indication donnée et de la généraliser à toutes les souches ou toutes les indications (51).

Malgré les recommandations citées précédemment, le praticien peut se trouver démuni dans sa prescription de probiotiques : de nouvelles études, nombreuses et peu comparables entre elles (méthodologie et/ou souches différentes), encore peu de preuves fortes, une quantité importante de souches disponibles, un marché peu régulé et une sollicitation accrue des patients. En 2001, une étude canadienne montrait que seulement 18% des médecins généralistes se sentaient bien informés et 32% prescrivaient des probiotiques (52). Jusqu'à présent, peu d'études françaises se sont intéressées à la prescription des probiotiques par les médecins

généralistes afin d'évaluer les souches utilisées, les indications les plus fréquentes, leurs conformités par rapport aux recommandations ou encore d'identifier les obstacles rencontrés par les praticiens. Seulement cinq thèses d'exercice traitent ce sujet : deux études quantitatives (53,54) et trois études qualitative (55–57), dont seulement une orientée sur la population pédiatrique. Ces études mettent en avant des obstacles, ressentis ou constatés, par les médecins généralistes, notamment un manque de connaissance dans le domaine des probiotiques et une difficulté particulière à faire le tri parmi les produits disponibles sur le marché (55,56). Il est également constaté un écart entre les prescriptions et les recommandations (54).

De plus, les choix de la posologie et de la durée d'un traitement par probiotiques peuvent être une autre difficulté dans la prescription des probiotiques. Une des thèses qualitatives orientée sur les pratiques des médecins généralistes indiquait des choix de posologie et de durées empiriques (57). Il s'agit pourtant de facteurs essentiels, qui peuvent déterminer l'efficacité d'une prescription de probiotiques, mais qui sont peu étudiés dans les études. Seulement une étude à l'échelle internationale, en 2011, a évalué le dosage et la durée de prescription des probiotiques dans la gastro-entérite aiguë de l'enfant par des gastroentérologues, majoritairement américains. Les médecins prescrivaient des probiotiques à des doses et des durées très variables (58). Et lorsque les prescriptions sont comparées aux recommandations, le critère de jugement se limite au choix de la souche et à leur indication, sans prendre en compte d'éventuelles posologies ou durées inadaptées.

Les données disponibles dans la littérature sur l'utilisation des probiotiques en médecine générale restent donc limitées, et aucune donnée quantitative n'est encore disponible sur les posologies et les durées utilisés par les médecins généralistes depuis l'élaboration de recommandations internationales. Il semblait donc important de compléter les données déjà existantes, en réalisant une étude sur la pratique actuelle des médecins généralistes de Gironde. Cette étude avait pour but d'évaluer d'une part les opinions, les connaissances et les freins des

praticiens sur les probiotiques, et d'autre part, leurs habitudes de prescription (souche choisies, mais également posologie et durée utilisées), afin de les confronter aux recommandations actuelles dans quatre indications pédiatriques : la gastro-entérite aigüe (GEA), la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), le syndrome de l'intestin irritable (SII) et les coliques du nourrisson.

2. Matériel et Méthodes

2.1 Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude quantitative transversale, menée auprès des médecins généralistes de Gironde, dont l'objectif principal était de décrire les habitudes de prescription des probiotiques chez l'enfant dans quatre indications : la GEA, le DAA, le SII et les coliques du nourrisson.

2.2 Sélection des indications

Le choix de limiter cette étude à ces quatre indications s'est justifié par le fait : i) de se concentrer sur les indications les plus fréquentes de prescription de probiotiques en médecine générale (53–55), ii) d'avoir des recommandations de sociétés savantes ou de groupes de travail disponibles pour ces indications (38,39,49), iii) d'optimiser la faisabilité du questionnaire en limitant le nombre d'items.

2.3 Questionnaire

2.3.1 Elaboration du questionnaire

Un questionnaire en ligne, comportant 28 items, a été élaboré sur *Google Forms* dans le cadre de cette étude **(Annexe 2)**. Trois items recueillaient les caractéristiques démographiques des médecins généralistes participants. Treize items, portant sur les probiotiques en général, évaluaient les opinions, les connaissances et les habitudes. Enfin, pour chacune des quatre indications, trois items permettaient aux participants de renseigner la(les) souche(s) de probiotiques qu'ils avaient l'habitude de prescrire, ainsi que leur posologie (1, 2 ou 3 doses/jour) et la durée. Afin de réduire le temps de réponse du questionnaire, les

participants pouvaient cocher leur(s) réponse(s) parmi une pré-sélection de 17 probiotiques (avec le nom commercial et des souches correspondantes) et/ou de remplir un champ libre (intitulé « Autre »). Le choix des probiotiques présélectionnés a été déterminé selon les souches les plus prescrites par les praticiens dans les travaux antérieurs (53–55).

Le choix des items du questionnaire s'est fait grâce à une revue des questionnaires des travaux précédents (53–55) avec une sélection des items les plus pertinents pour les objectifs de cette étude. Avant de diffuser le questionnaire auprès des médecins généralistes de Gironde, ce dernier a été testé auprès de deux médecins généralistes externes à l'étude, afin d'étudier sa faisabilité, la compréhension des questions et les éventuelles ambiguïtés.

2.3.2 Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé le 8 avril 2019 par le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde aux médecins généralistes inscrits sur leur mailing liste, *via* un e-mail (**Annexe 3**) comportant le lien vers le questionnaire. Une relance a été effectuée le 16 mai 2019 *via* le même procédé.

2.3.3 Guide d'aide à la prescription des probiotiques

A la fin du questionnaire, un lien internet permettait d'accéder à un guide d'aide à la prescription sous format PDF (**Annexe 4**). Celui-ci a été établi en Août 2018 grâce aux recommandations des sociétés savantes (WGO et l'ESPGHAN) et de groupes d'experts (32,38,39,49). Il comportait un résumé des souches recommandées à cette date-là pour les 4 indications de l'étude, ainsi que dans la diarrhée aiguë, la DAA et le SII chez l'adulte. Pour chaque indication étaient indiquées les souches qui avaient le niveau de preuve le plus élevé (1 ou 2, selon l'échelle des Levels of Evidence du Oxford Centre for Evidence-Based Medicine), ainsi que la posologie, la durée et le nom commercial. La sélection des spécialités commerciales s'est portée sur les probiotiques comportant uniquement la souche recommandée (mono-

souche) et à un dosage avoisinant les recommandations (59). Pour la DAA et la GEA, la spécialité PROBIOLOG ENFANT-NOURRISSON® comportant la souche recommandée *Lactobacillus rhamnosus GG* n'a pas été retenue au vu d'une posologie jugée trop faible (10^9 Unités Formant Colonies (UFC)/stick contre une recommandation à 10^{10} UFC/jour) (60).

2.4 Interprétation des prescriptions par rapport aux recommandations

Pour chaque indication, la conformité aux recommandations des prescriptions de probiotiques a été étudiée, dans le choix de souche(s), de leur posologie et de leur durée. Les recommandations utilisées émanaient de sociétés savantes (WGO et l'ESPGHAN) et de groupes d'experts (32,38,39,49). A défaut d'avoir des recommandations proposant directement des probiotiques multi souches et d'avoir des données suffisantes sur la comparaison de l'efficacité d'une souche donnée seule ou au sein d'une mixture de souches (probiotique multi souches) (33,61), ce travail s'est limité aux probiotiques mono souche sans extrapoler les recommandations aux probiotiques multi souches.

En complément d'un traitement antibiotique, les probiotiques ont un effet protecteur modéré dans la prévention de la DAA (62). L'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG**)** ou de *S. boulardii* est recommandée par l'ESPGHAN (39) avec un niveau de preuve modéré (63,64) et un niveau de recommandation fort avec une dose journalière de 250 à 500 mg pour *S. boulardii* et de 1 à 2 . 10^{10} UFC de LGG (32). Les probiotiques retenus dans ce travail comme étant conformes aux recommandations étaient pour LGG le BABYBIANE IMEDIA® (10^{10} UFC) 1/j, LACTIBIANE ATB® ($1{,}2.10^{10}$ UFC) 1/j, et pour *S. boulardii* l'ULTRA-BABY® ($2{,}5.10^9$ UFC) 1/j, l'ULTRALEVURE® 200mg/j, et l'ARKOLEVURE® 250mg 1/j (**Annexe 4**).

Certaines études suggèrent que les probiotiques peuvent améliorer les douleurs liées au SII (40). Seules deux souches (LGG et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938) ont montré leur efficacité dans plus de deux essais cliniques randomisés contre placebo (38). Devant l'hétérogénéité méthodologique des études, le niveau de preuve reste faible, mais ces souches sont recommandées par la WGO, avec des doses allant de 10^{10} à 10^{11} UFC deux prises par jour pour LGG et 10^{8} UFC par jour pendant un mois pour *L. reuteri* DSM 17938 (32). Conformément à ces données, seuls LGG dans BABYBIANE IMEDIA® (10^{10} UFC) 1/j et LACTIBIANE ATB® ($1{,}2.10^{10}$ UFC) 1/j et *L. reuteri* DSM 17938 dans BIOGAIA PROTECTIS® (10^{8} UFC) une dose (5 gouttes ou 1 comprimé) par jour étaient considérés comme étant conformes aux recommandations (**Annexe 4**).

Concernant le traitement de la GEA, l'ESPGHAN recommande l'utilisation de LGG et *S. boulardii***,** avec un niveau de recommandation fort mais avec un niveau de preuve faible au vu des limites méthodologiques des essais randomisés contrôlés (45,46,65). La durée du traitement préconisée est de 5 à 7 jours, avec une dose journalière $\geq 10^{10}$ UFC pour LGG et de 250 – 750 mg pour *S. boulardii* (38). L'utilisation au minimum de LGG avec BABYBIANE IMEDIA® (10^{10} UFC) 1/j ou LACTIBIANE ATB® ($1{,}2.10^{10}$ UFC) 1/j ou de *S. boulardii* avec ULTRA-LEVURE® 200mg/j, ULTRA-BABY® ($2{,}5.10^{9}$ UFC) 1/j ou ARKOLEVURE® 250mg 1/j été considéré comme conforme aux recommandations. Deux autres souches, *L. reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus acidophilus LB*, sont citées par l'ESPGHAN (12) avec un niveau de preuve faible et une recommandation faible, et ne sont pas repris par Hojsak *et al* (38). Ainsi ces souches n'ont pas été retenues comme étant recommandées dans ce travail (**Annexe 4**).

Concernant les coliques du nourrisson, certaines études ont pu observer chez les enfants allaités une diminution du temps de pleurs avec *L. reuteri* DSM 17938, comparé au placebo (66). Même si les données restent encore insuffisantes pour établir des recommandations fortes, et que l'efficacité de *L. reuteri* DSM 17938 dans le traitement des coliques du nourrisson est

encore controversée (notamment chez les nourrissons nourris au lait artificiel), *L. reuteri* DSM 17938 est la seule souche qui est évoquée par les sociétés savantes et les groupes d'experts dans cette indication, à la dose de 10^8 UFC/jour pendant 21 à 30 jours (32,38). Des recommandations existent également en faveur de *L. reuteri* DSM 17938 pour la prévention et le traitement des coliques du nourrisson dans d'autres sociétés savantes d'Amérique Latine (67) et d'Asie-Pacifique (68). Dans ce travail, une prescription était conforme aux recommandations si les médecins prescrivaient au minimum 5 gouttes par jour de BIOGAIA PROTECTIS® (10^8 UFC) **(Annexe 4)**.

Pour chaque indication, les prescriptions d'un médecin étaient considérées comme étant conformes aux recommandations s'il prescrivait « uniquement » des probiotiques comportant une souche recommandée (mono souche) en quantité suffisante (posologie commerciale supérieure ou avoisinant celle des recommandations) et pour une durée suffisante. Si un médecin avait différentes prescriptions de probiotiques pour une même indication, qui n'étaient pas toutes conformes aux recommandations (souche ou posologie), il était considéré comme prescrivant « parfois » selon les recommandations. Les prescriptions non conformes aux recommandations regroupaient les prescriptions avec des souches non recommandées et/ou des souches recommandées mais à une posologie et/ou durée insuffisante. Lors de l'analyse multivariée, les médecins considérés comme « prescripteurs conformes aux recommandations » étaient ceux qui prescrivaient « parfois » ou « uniquement » selon les recommandations.

2.5 Analyse statistique

L'analyse descriptive des résultats a été réalisée grâce à l'aide du logiciel *Excel*. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de médianes et des 1^{er} et 3^{eme} quartiles (intervalle

interquartile, IQR) ou de moyenne et d'écart-type (ET) pour l'âge. Une analyse multivariée a également été effectuée suivant une régression logistique dans le logiciel R pour déterminer les facteurs influençant les connaissances et pratiques des médecins généralistes concernant les probiotiques. Le seuil de significativité (p) a été fixé à 0,05.

3. Résultats

3.1 Description de la population

En avril 2019, la base de données du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde comportait 3097 adresses mails de médecins généralistes, dont 141 adresses invalides. Au total, 271 réponses ont été recueillies durant la période du 8 avril 2019 au 25 juin 2019, soit un taux de réponses de 9,2% parmi les 2956 adresses mails valides. Trois réponses ont été exclues de l'analyse statistique : deux doublons et une réponse qui présentait des données non cohérentes (les 17 probiotiques proposés ont été cochés pour chaque indication). (**Figure 1**)

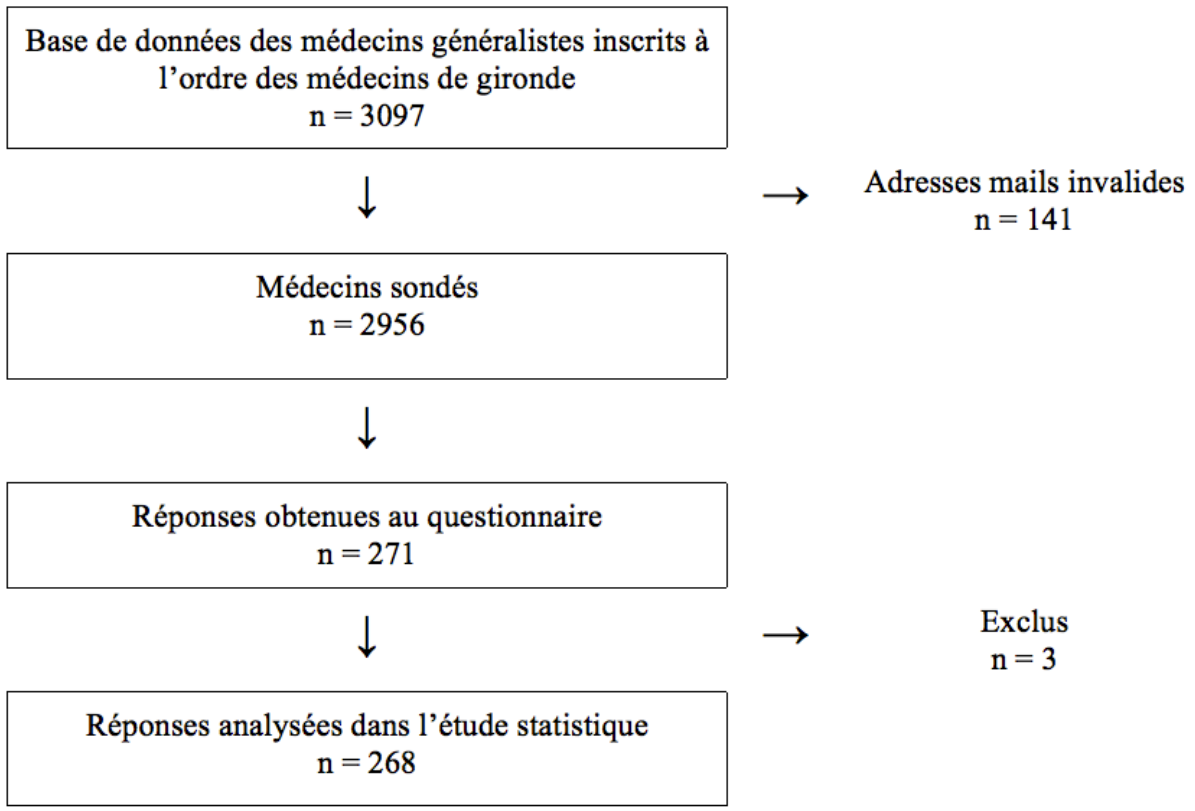


Fig 1. Processus d'échantillonnage (Diagramme de flux)

Les caractéristiques cliniques des participants sont résumées dans le **Tableau 1.** L'âge moyen des répondants était de 38 ans (±11 années), l'âge variant de 26 à 72 ans, et 63% étaient des femmes. Concernant l'orientation de l'activité des médecins, 51% considéraient qu'ils n'avaient pas d'orientation particulière, alors que par exemple 27% avaient une pratique orientée en pédiatrie, 8% en médecines alternatives et complémentaires (Homéopathie, Acupuncture, Phytothérapie, Mésothérapie, Hypnose, Méditation, Ostéopathie) et 3% en nutrition (**Tableau 1**).

Age moyen (en années)	38 (11)
Sexe	
- Femme	169 (63%)
- Homme	99 (37%)
Orientation particulière de la pratique *	
- Pas d'orientation spécifique	136 (51%)
- Pédiatrie	73 (27%)
- Gynécologie	50 (19%)
- Gériatrie	30 (11%)
- Médecines alternatives et complémentaires	22 (8%)
- Médecine du sport	12 (5%)
- Nutrition	9 (3%)
- Autre†	9 (3%)
- Médecine d'urgence	5 (2%)

Tableau 1. Résumé des caractéristiques des participants (n=268)

Les résultats sont présentés en effectifs (%) ou moyenne (ET)
** Question à réponses multiples*
†*Autre : 2 algologues, 2 médecins soins palliatifs, 1 hématologie, 1 médecine humanitaire, 1 médecin du travail, 1 psychologie, 1 sexologie*

3.2 Questions générales sur les probiotiques

Une majorité de médecins (59%) avaient une opinion favorable des probiotiques, tandis que 37% avaient une opinion neutre et 4% une opinion défavorable (**Tableau 2**). En terme d'efficacité, 79% des médecins pensent que les probiotiques sont efficaces, 11% que les probiotiques n'ont pas d'efficacité et 10% que les probiotiques ont un effet placebo (**Tableau 2**). En consultation, la question des probiotiques était abordée la majorité du temps par les patients (53%).

Quatre-vingt-huit pourcents des participants prescrivaient des probiotiques, dont 5% en première intention. Une grande majorité des médecins (81%) ont déclaré ne pas avoir de réticence à prescrire des probiotiques dans la population pédiatrique (**Tableau 2**).

Opinion sur les probiotiques (n=268)	
- Favorable	157 (59%)
- Neutre	100 (37%)
- Défavorable	11 (4%)
Efficacité des probiotiques (n=268)	
- Oui	212 (79%)
- Non	29 (11%)
- Effet placebo	27 (10%)
La question des probiotiques est abordée la majorité du temps par (n=259) †	
- Les praticiens	122 (47%)
- Les patients	137 (53%)
Fréquence de prescription des probiotiques (n=268)	
- Tous les jours	12 (5%)
- Plusieurs fois par semaine	56 (21%)
- Plusieurs fois par mois	83 (31%)
- Rarement	84 (31%)
- Jamais	33 (12%)
Position des probiotiques dans leurs prises en charges (n=233) * †	
- En première intention	12 (5%)
- En complément d'un autre traitement	198 (85%)
- En dernier recours	32 (14%)
- Autre (à la demande des parents)	1 (0,4%)
Réticence à prescrire dans la population pédiatrique (n=235)	
- Oui	44 (19%)
- Non	191 (81%)

Tableau 2. Opinions et habitudes de prescription des probiotiques
***** *Question à réponses multiples*
† *Question non obligatoire*

Soixante pourcents considéraient ne pas se sentir à l'aise face aux questions de leurs patients sur le microbiote (**Tableau 3**). La plupart des médecins déclaraient avoir été formés par les laboratoires pharmaceutiques (44%), par leurs expériences professionnelles (38%), à l'aide des revues médicales (38%) ou par la Formation Médicale Continue (FMC) (24%). Enfin, 24% des participants considéraient n'avoir eu aucune formation au sujet des probiotiques (**Tableau 3**). Seulement 12% avaient connaissance de recommandations sur les probiotiques (**Tableau 3**).

Formation sur les probiotiques *	
- Laboratoires	119 (44%)
- Expérience professionnelle	103 (38%)
- Revues médicales	102 (38%)
- Formation médicale continue	65 (24%)
- Aucune formation	64 (24%)
- Sites internet d'information médicale	39 (15%)
- Stages d'internat	38 (14%)
- Enseignement universitaire	21 (8%)
- Autre (expérience personnelle)	1 (0,4%)
Sentiment d'être à l'aise face aux questions des patients sur le microbiote et les probiotiques	
- Oui	107 (40%)
- Non	161 (60%)
Connaissance de recommandations sur les probiotiques	
- Oui	32 (12%)
- Non	236 (88%)

Tableau 3. Formation, sentiment d'être à l'aise face aux questions des patients et connaissances de recommandations sur les probiotiques (n=268)
** Question à réponses multiples*

Parmi les médecins qui prescrivent des probiotiques (n=235), 204 (87%) prescrivent des probiotiques chez les enfants, dont les quatre principales indications concernaient celles sélectionnées dans l'étude, à savoir la prévention de la DAA, le SII, la GEA et les coliques du nourrisson (**Tableau 4**).

Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)	164 (80%)
Syndrome de l'intestin irritable (SII)	113 (55%)
Traitement de la diarrhée aiguë infectieuse (GEA)	101 (50%)
Coliques du nourrisson	97 (48%)
Vulvo-vaginite	43 (21%)
Prévention de la diarrhée aiguë	39 (19%)
Stimuler la réponse immunitaire	33 (16%)
Prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile* (CD)	29 (14%)
Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)	18 (9%)
Eczéma atopique	11 (5%)
Autre †	3 (2%)
Eradication de *Helicobacter Pylori* (HP)	1 (1%)

Tableau 4. Indications de prescription ou de conseil de probiotiques chez l'enfant (n=204)
Question à réponses multiples
† *Autre : Trouble du transit et RGO, Etat de fatigue hivernale fonctionnelle, constipation*

Trente-deux pourcents des médecins interrogés déclaraient connaître des contre-indications à l'utilisation des probiotiques, et l'immunodépression était la cause la plus souvent retrouvée (**Tableau 5**). Quarante pourcents considéraient que les probiotiques pouvaient être responsables d'effet indésirables, essentiellement digestifs (**Tableau 5**).

Les principaux freins à la prescription des probiotiques selon les participants étaient un manque de connaissances théoriques (71%), le manque de recommandations (65%), le manque de remboursement/le coût pour les patients (56%) et des preuves d'efficacité faibles (53%) (**Tableau 5**).

Connaissance de contre-indications (CI)	
- Oui *	86 (32%)
Immunodépression	49 (18%)
Intolérance / allergie	17 (6%)
Non-répondants	10 (4%)
Voie Veineuse Centrale	8 (3%)
Grossesse	7 (3%)
Maladie inflammatoire digestive	4 (2%)
Autre †	4 (2%)
Infection digestive	3 (1%)
Prématurité / âge	3 (1%)
- Non	182 (70%)
Connaissance d'effets-indésirables (EI)	
- Oui *	106 (40%)
Inconfort digestif	45 (17%)
Troubles du transit	36 (13%)
Non-répondants	22 (8%)
Risque infectieux	17 (6%)
Intolérance / allergie	15 (6%)
Autre ††	6 (2%)
- Non	162 (60%)
Limitations à la prescription des probiotiques *	
- Un manque de connaissances théoriques / d'informations	191 (71%)
- Le manque de recommandations	173 (65%)
- Le manque de remboursement / coût pour les patients	151 (56%)
- Des preuves d'efficacité faible	143 (53%)
- La disponibilité variable selon les pharmacies	24 (9%)
- Des patients réfractaires ou non observants	23 (9%)
- Les effets secondaires / risques encourus	12 (5%)
- Autre †††	3 (1%)

Tableau 5. Contre-indications et effets indésirables des probiotiques. Limitations de l'utilisation des probiotiques (n=268)

** Question à réponses multiples*

† Autre : interaction médicamenteuse, occlusion, valve cardiaque, intolérance lactose

†† Autre : effet nocébo, dépendance de la flore, errance thérapeutique, troubles du goût / aphtes, perte de poids, surmédicalisation

††† Autre : la diversité de probiotiques comportant une souche recommandée, la compatibilité avec l'endobiote est variable selon la souche, les limitations à la prescription dépendent de l'indication

3.3 Prescriptions de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant

Une majorité des médecins interrogés (56%) prescrivaient des probiotiques dans la diarrhée associée aux antibiotiques et 19% conseillaient leur utilisation avec un choix de souche laissé au soin du pharmacien (**Tableau 6**). Parmi les 150 médecins prescripteurs, 49% d'entre eux prescrivaient seulement les souches recommandées et 46% pouvaient prescrire parfois une souche recommandée. Le nombre médian de probiotiques différents prescrits par chaque médecin était de 2 (IQR = 1 ; 3). La souche la plus souvent prescrite était *Saccharomyces boulardii* (ULTRA-LEVURE® et ULTRA-BABY®) (**Tableau 6 et Figure 2**). Parmi les 148 médecins ayant précisé les probiotiques prescrits et la durée de prescription, 19% prescrivaient uniquement des souches recommandées à une posologie et une durée conformes aux recommandations et 52% prescrivaient « parfois » selon les recommandations. Seulement un médecin a mentionné prescrire pour une durée inférieure (3 jours) à la durée minimale efficace recommandée de 5 jours (**Tableau 6**).

Nombre de prescripteurs (n=268)	
- Oui	150 (56%)
- Conseillé, mais souche au libre choix du pharmacien	50 (19%)
- Non	68 (25%)
Nombre médian de probiotiques différents prescrits par médecin (n=142) *	2 (IQR=1;3)
Médecins prescripteurs de souches recommandées (n=142)	
- Oui	69 (49%)
- Parfois	65 (46%)
- Non	8 (6%)
Probiotiques recommandés prescrits (n=142)	
- Ultra-Levure (Sb)	113 (80%)
- Ultra-Baby (Sb)	40 (28%)
- Probiolog Enfant-Nourrisson (LGG)	30 (21%)
- Lactibiane ATB (LGG)	29 (21%)
- Babybiane Imedia (LGG)	11 (8%)
- Arkolevure (Sb)	6 (4%)
Médecins qui prescrivent la durée minimale efficace (n=148) *	
- Oui	147 (99%)
- Non	1 (1%)
Médecins qui prescrivent selon les recommandations † (n=140)	
- Oui	27 (19%)
- Parfois	72 (52%)
- Non	41 (29%)

Tableau 6. Prescription de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant

Sb : Saccharomyces boulardii ; LGG : Lactobacillus rhamnosus GG ; IQR : Ecart interquartile

** Question non obligatoire*

† Pour le choix de la souche, la posologie et la durée

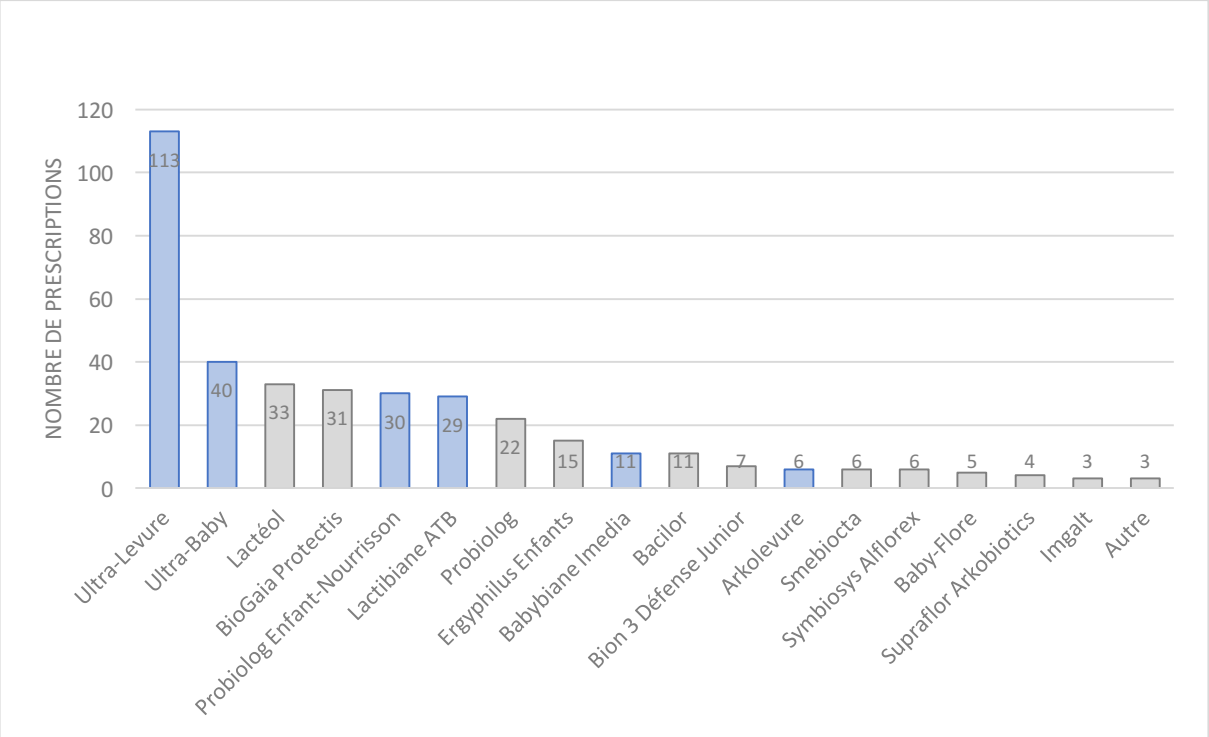


Fig 2. Prescriptions de probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant (n=142)
Bleu : Probiotique mono-souche, comportant seulement la souche recommandée
Gris : Probiotique comportant une ou des souches non recommandée(s)
Autre : Pediakid Probiotiques 10M (1), non renseigné (2)

3.4 Prescriptions de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant

Trente-huit pourcent des médecins interrogés prescrivaient des probiotiques dans cette indication et 19% les conseillaient avec le choix de la spécialité laissé au pharmacien (**Tableau 7**). Parmi ces médecins prescripteurs, 14% choisissaient seulement des souches recommandées et 52% prescrivaient parfois des souches recommandées. Le nombre médian de probiotiques différents prescrits par chaque médecin était de 2 (IQR 1 ; 3). La souche la plus souvent prescrite était *Lactobacillus rhamnosus GG* (PROBIOLOG ENFANT-NOURRISSON®) puis *Saccharomyces boulardii* (ULTRA-LEVURE®) **(Tableau 7 et Figure 3)**. La durée médiane de prescription était de 30 jours (IQR = 10 ; 30), avec 53% des médecins qui prescrivaient au minimum la durée minimale efficace (soit un minimum de 1 mois). Le pourcentage de médecins qui prescrivait uniquement selon les recommandations (pour le choix de souche, de la posologie et de la durée) était de 5%, 19% prescrivaient parfois selon les recommandations (**Tableau 7**).

Nombre de prescripteurs (n=268)	
- Oui	103 (38%)
- Conseillé, mais souche au libre choix du pharmacien	50 (19%)
- Non	115 (43%)
Nombre médian de probiotiques différents prescrits par médecin (n=99) *	2 (IQR=1;3)
Médecins prescripteurs de souches recommandées (n=99)	
- Oui	14 (14%)
- Parfois	51 (52%)
- Non	34 (34%)
Probiotiques recommandés prescrits (n=99)	
- Probiolog Enfant-Nourrisson (LGG)	39 (39%)
- BioGaia Protectis (Lr)	29 (29%)
- Lactibiane ATB (LGG)	24 (24%)
- Babybiane Imedia (LGG)	9 (9%)
Durée médiane de prescription (en jours) (n=98) *	30 (IQR=10;30)
Médecins qui prescrivent la durée minimale efficace (n=98)	
- Oui	52 (53%)
- Non	46 (47%)
Médecins qui prescrivent selon les recommandations † (n=94)	
- Oui	5 (5%)
- Parfois	18 (19%)
- Non	71 (76%)

Tableau 7. Prescription de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant

LGG : Lactobacillus rhamnosus GG ; Lr : Lactobacillus reuteri DSM 17938 ; IQR : Ecart interquartile

** Question non obligatoire*

† Pour le choix de la souche, la posologie et la durée

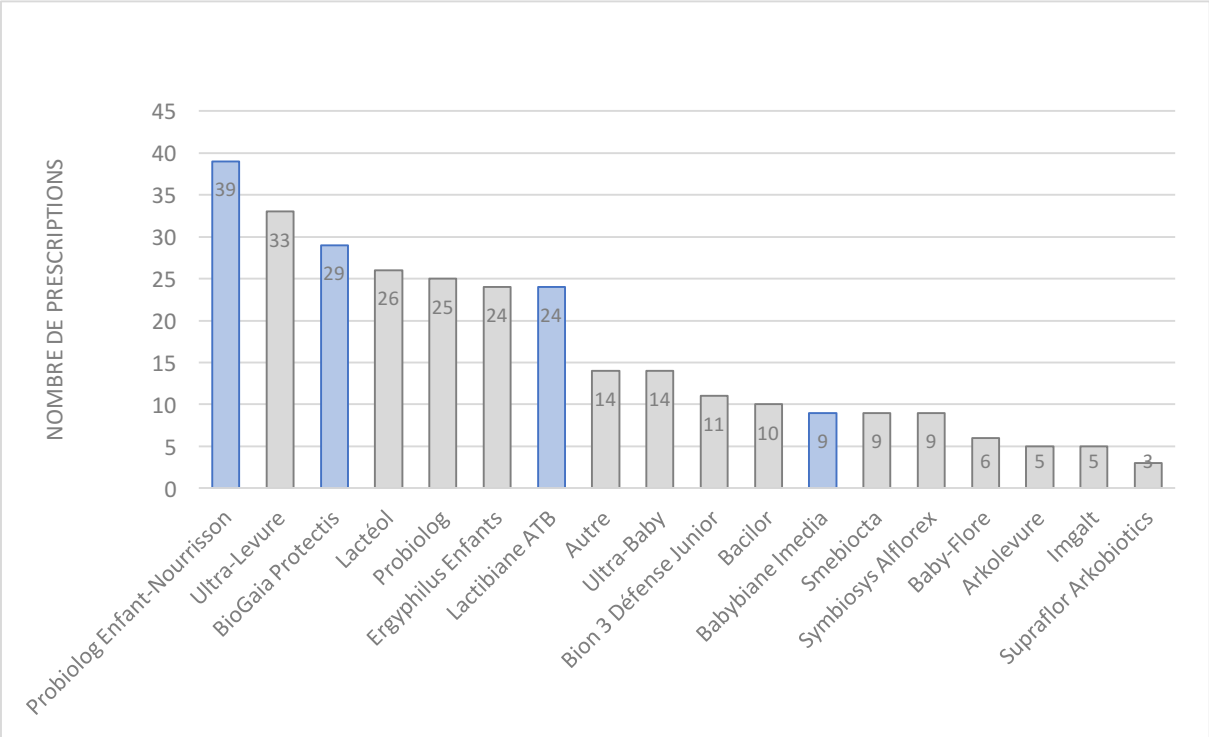


Fig 3. Prescriptions de probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant (n=99)

Bleu : Probiotique mono-souche, comportant seulement la souche recommandée
Gris : Probiotique comportant une ou des souches non recommandée(s)
Autre : Lactibiane Enfant (4), Lactibiane Référence (4), Lactibiane Tolérance (1), Pediakid Probiotiques 10M (1), Spasmodia Biocodex, non renseigné (3)

3.5 Prescriptions de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë de l'enfant

Sur les 268 réponses, 125 médecins (47%) prescrivaient des probiotiques dans la GEA de l'enfant et 48 (18%) conseillaient l'utilisation des probiotiques mais la souche était laissée au libre choix du pharmacien (**Tableau 8**). Parmi les médecins prescripteurs, 28 (23%) choisissaient toujours une souche recommandée et 86 (70%) pouvaient parfois prescrire une souche recommandée, sachant que le nombre médian de probiotiques différents prescrits par médecin était de 3 (IQR = 2 ; 4). La souche la plus souvent prescrite était *Saccharomyces boulardii* (ULTRA-LEVURE®) puis *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii LB* (LATEOL®) (**Tableau 8 et Figure 4**). La durée médiane de prescription était de 7 jours (IQR = 6 ; 10), avec 96% des prescripteurs qui prescrivaient au moins la durée minimale efficace recommandée (soit un minimum de 5 jours). Parmi les médecins ayant spécifié les souches prescrites et la durée de prescription, 10% d'entre eux prescrivaient exclusivement selon recommandations et 50% pouvaient parfois prescrire selon les recommandations **(Tableau 8)**.

Nombre de prescripteurs (n=268)	
- Oui	125 (47%)
- Conseillé, mais souche au libre choix du pharmacien	48 (18%)
- Non	95 (35%)
Nombre médian de probiotiques différents prescrits par médecin (n=122) *	3 (IQR=2;4)
Médecins prescripteurs de souches recommandées (n= 122)	
- Oui	28 (23%)
- Parfois	86 (70%)
- Non	8 (7%)
Probiotiques recommandés prescrits (n=122)	
- Ultra-Levure (Sb)	87 (71%)
- Ultra-Baby (Sb)	50 (41%)
- Probiolog Enfant-Nourrisson (LGG)	42 (34%)
- Lactibiane ATB (LGG)	35 (29%)
- Babybiane Imedia (LGG)	24 (20%)
- Arkolevure (Sb)	13 (11%)
Durée médiane de prescription (en jours) (n=122) *	7 (IQR=6;10)
Médecins qui prescrivent la durée minimale efficace (n=122)	
- Oui	117 (96%)
- Non	5 (4%)
Médecins qui prescrivent selon les recommandations † (n=119)	
- Oui	12 (10%)
- Parfois	76 (64%)
- Non	31 (26%)

Tableau 8. Prescription de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë chez l'enfant
Sb : Saccharomyces boulardii ; LGG : Lactobacillus rhamnosus GG ; IQR : Ecart interquartile
***** *Question non obligatoire*
† *Pour le choix de la souche, la posologie et la durée*

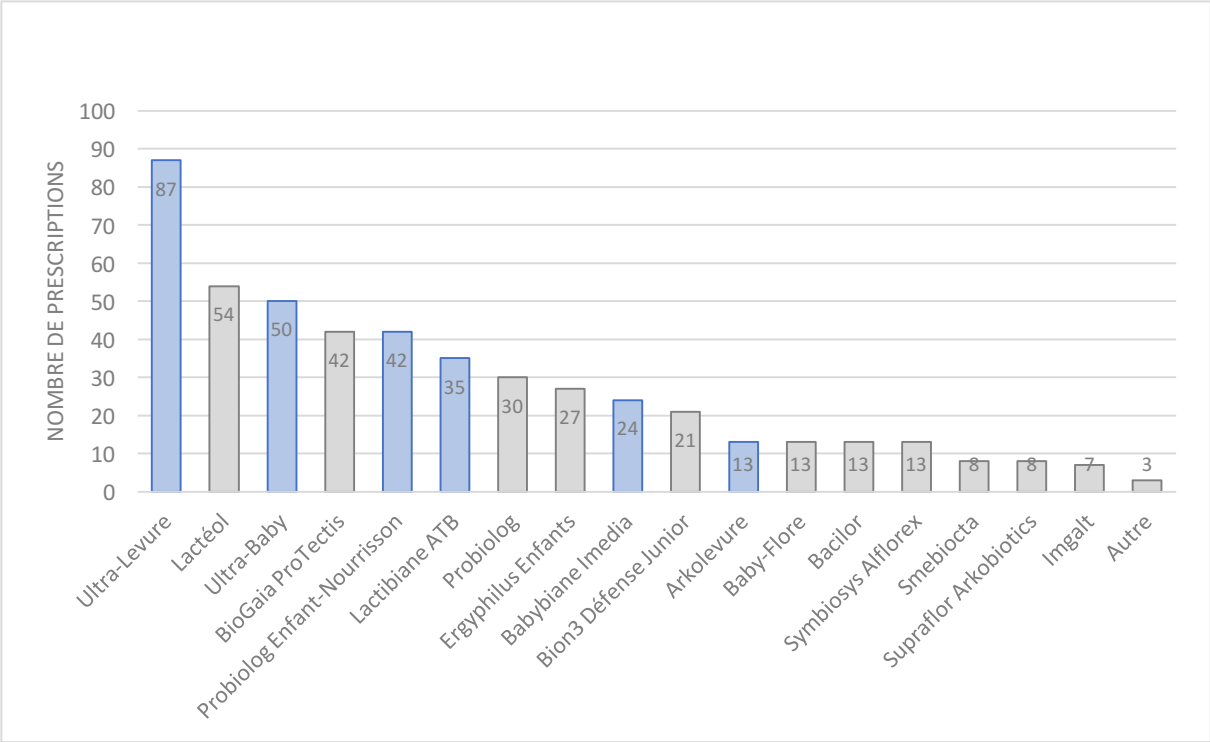


Fig 4. Prescriptions de probiotiques dans la gastro-entérite aiguë chez l'enfant (n=122)
Bleu : Probiotique mono-souche, comportant seulement la souche recommandée
Gris : Probiotique comportant une ou des souches non recommandée(s)
Autre : Pediakid Probiotiques 10M (1), non renseigné (2)

3.6 Prescriptions de probiotiques dans les coliques du nourrisson

Trente-trois pourcent des médecins interrogés prescrivaient dans cette indication et 13% conseillaient les probiotiques mais laissaient le choix de la souche au soin du pharmacien (**Tableau 9**). La plupart des médecins prescripteurs prescrivaient seulement un probiotique : *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (BIOGAIA PROTECTIS®) (**Tableau 9 et Figure 5)**. La durée médiane de prescription était de 21 jours (IQR 10 ; 30) avec 57% des médecins qui prescrivaient au moins la durée minimale efficace recommandée (soit un minimum de 21 jours). Trente-quatre pourcent des médecins prescrivent uniquement selon les recommandations (**Tableau 9**).

Nombre de prescripteurs (n=268)	
- Oui	89 (33%)
- Conseillé, mais souche au libre choix du pharmacien	35 (13%)
- Non	144 (54%)
Nombre médian de probiotiques différents prescrits par médecin (n=85) *	1 (IQR=1;2)
Médecins prescripteurs de souches recommandées (n=85)	
- Oui	43 (50%)
- Parfois	21 (25%)
- Non	21 (25%)
Probiotique recommandé prescrit (n=85)	
- BioGaia Protectis (Lr)	64 (75%)
Durée médiane de prescription (en jours) (n=81) *	21 (IQR=10;30)
Médecins qui prescrivent la durée minimale efficace (n=81)	
- Oui	46 (57%)
- Non	35 (43%)
Médecins qui prescrivent selon les recommandations † (n=78)	
- Oui	26 (34%)
- Parfois	12 (15%)
- Non	40 (51%)

Tableau 9. Prescription de probiotiques dans les coliques du nourrisson
Lr : Lactobacillus reuteri DSM 17938 ; IQR : Ecart interquartile
** Question non obligatoire*
† Pour le choix de la souche, la posologie et la durée

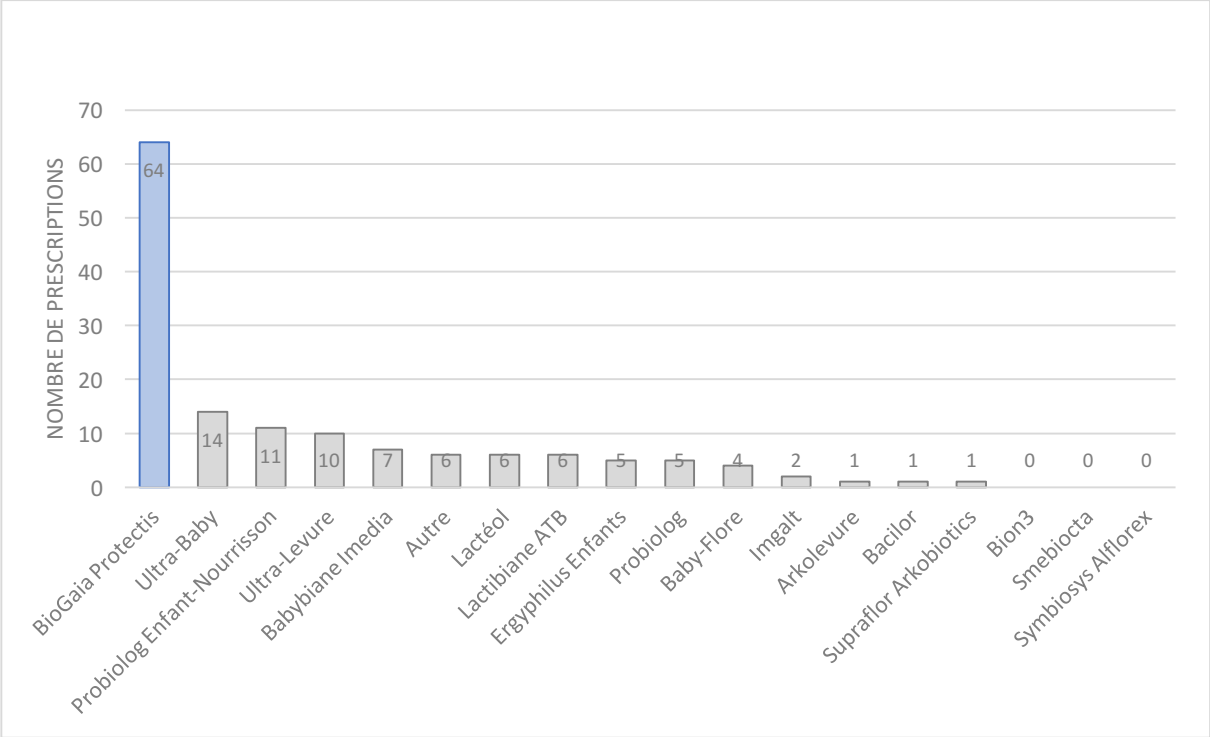


Fig 5. Prescriptions de probiotiques dans les coliques du nourrisson (n=85)
Bleu : Probiotique mono-souche, comportant seulement la souche recommandée
Gris : Probiotique comportant une ou des souches non recommandée(s)
Autre : Lactibiane Enfant (2), Babyspasmyl, Bifibaby (1), Pediakid Collicilus Bébé (1), non renseigné (2)

3.7 Analyses multivariées

Des analyses multivariées ont été effectuées afin d'étudier d'éventuels facteurs qui peuvent influencer le fait que les participants prescrivent des probiotiques, qu'ils se sentent à l'aise sur le sujet, qu'ils en prescrivent en première intention, qu'ils connaissent l'existence de recommandations sur les probiotiques, qu'ils considèrent qu'il existe des contre-indications. La variable binaire « prescription de probiotiques » regroupait dans « oui » les médecins qui avaient déclaré prescrire des probiotiques dans leur pratique (tous les jours, plusieurs jours par semaine, plusieurs fois par mois ou rarement). Les variables explicatives incluses dans l'analyse multivariée étaient : âge, sexe, formation sur les probiotiques, connaissance de recommandations, opinion sur les probiotiques, avis sur l'efficacité des probiotiques, et sentiment d'être à l'aise sur le sujet.

Afin d'étudier ensuite les facteurs qui pouvaient influencer une prescription conforme aux recommandations dans les quatre indications de l'étude, une analyse multivariée a été effectuée pour chaque indication en incluant les variables : âge, sexe, formation sur les probiotiques, connaissance de recommandations, opinion sur les probiotiques, avis sur l'efficacité des probiotiques. L'impact de l'orientation de la pratique des médecins sur la prescription conforme aux recommandations a également été étudié mais n'ayant aucune corrélation significative, ce facteur n'a pas été retenu dans l'analyse multivariée finale.

Les résultats significatifs de ces différentes analyses multivariées sont résumés dans le **Tableau 10**. L'ensemble des résultats des analyses multivariées peuvent être retrouvés en **Annexe 5 et 6.**

	OR	IC 95%	p
Prescription de probiotiques			
- *Age*	0,90	0,83-0,96	0,007
- Homme	14,1	2,55-132	0,007
- Formation par les laboratoires	21,5	2,59-331	0,011
- Formation par l'expérience professionnelle	27,6	2,18-1,35.10^3	0,035
- Formation par la Formation Médicale Continue	156	4,63-2,41.10^4	0,020
- Penser que les probiotiques sont efficaces	7,41	1,47-49,2	0,023
- Opinion neutre sur les probiotiques	48,6	2,69-5,16.10^3	0,033
Sentiment d'être à l'aise sur le sujet			
- Connaissance de l'existence de recommandations	5,61	2,06-17,2	0,001
- Formation par l'enseignement universitaire	4,19	1,36-15,1	0,018
- *Formation sur sites internet*	0,39	0,16-0,89	0,029
- *Aucune formation*	0,17	0,05-0,46	0,001
Prescription de probiotiques en première intention			
- Formation par l'enseignement universitaire	10,4	2,59-46,0	0,001
- Connaissance de l'existence de recommandations	5,38	1,38-21,2	0,014
Avoir connaissance de l'existence de recommandations			
- *Formation par les laboratoires*	0,29	0,11-0,68	0,006
- Formation par des revues médicales	2,95	1,21-7,67	0,020
Avoir connaissance de l'existence de contre-indications			
- *Formation par la Formation Médicale Continue*	0,39	0,18-0,79	0,011
- Formation par des revues médicales	2,56	1,34-4,97	0,005
Prescription selon les recommandations dans la prévention de la DAA			
- Formation par les laboratoires	4,21	1,58-12,1	0,005
- *Formation par des revues médicales*	0,32	0,12-0,82	0,022
Prescription selon les recommandations dans le SII			
Aucun	-	-	-
Prescription selon les recommandations dans la GEA			
- Formation par les laboratoires	3,09	1,03-9,88	0,048
- *Formation par la Formation Médicale Continue*	0,30	0,08-0,96	0,049
Prescription selon les recommandations dans les coliques du nourrisson	-	-	-
Aucun			

*IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio ; * p <0,05*
En italique les variables avec un OR inférieur à 1

Tableau 10. Résultats de l'analyse multivariée
Facteurs influençant significativement le fait que les participants aient connaissance de l'existence de recommandations, qu'ils se sentent à l'aise sur le sujet, qu'ils considèrent qu'il existe des contre-indications, qu'ils prescrivent des probiotiques ou qu'ils en prescrivent en première intention, la prescription selon les recommandations dans la GEA et la prévention de la DAA

4. Discussion

Le microbiote intestinal et les probiotiques font l'objet d'un engouement récent scientifique mais aussi médiatique. Pourtant, leur place en médecine fondée sur les preuves, bien que réelle, reste limitée. Dans ce contexte, très peu de données sont disponibles sur l'opinion, les connaissances et les prescriptions des probiotiques par les médecins généralistes. L'objectif de cette étude transversale était donc d'évaluer ces questions auprès des médecins généralistes de Gironde.

Parmi les 268 médecins interrogés, la majorité d'entre eux avaient une opinion favorable (59%) des probiotiques et pensaient qu'ils étaient efficaces (79%), contrastant avec le fait que 53% des médecins soulignaient des preuves d'efficacité faibles comme limitation à la prescription des probiotiques. Ces données étaient comparables à celles retrouvées chez les médecins généralistes des Bouches du Rhône, avec 56% d'opinion favorable des probiotiques et 82% de médecins qui pensaient que les probiotiques étaient efficaces (54). Une proportion plus restreinte de médecins Toulonnais pensaient que les probiotiques étaient efficaces (59%) (53).

Alors qu'en consultation, la question des probiotiques est plus souvent abordée par les patients que par le praticien lui-même (53% contre 47% respectivement), seulement 40% se disaient être à l'aise pour répondre aux questions des patients sur ce sujet. Quatre-vingt-huit pourcents des praticiens ont déclaré prescrire des probiotiques, et 57% disaient en prescrire au moins plusieurs fois par mois. Pour 85% des médecins, la prescription des probiotiques était en complément d'un autre traitement. Seulement 5% des médecins ont déclaré prescrire des probiotiques en première intention, une pratique qui été favorisée par une formation universitaire sur les probiotiques (OR = 10,4) ou par la connaissance de l'existence de

recommandations (OR = 5,38). Dans ce travail, 12% des médecins ne prescrivent jamais de probiotiques, contre 20% dans les Bouches du Rhône et 41% chez les médecins Toulonnais (53,54). Egalement, une étude canadienne montrait que seulement 18% des médecins généralistes se sentaient bien informés et 32% prescrivaient des probiotiques en 2001 (52). L'écart avec ces dernières études peut s'expliquer par le fait qu'elles ont été réalisées il y a 10 ans et plus, et que depuis, l'utilisation des probiotiques est plus répandue (augmentation annuelle du marché des probiotiques de 6%) (69).

Seulement 22% des médecins participants avaient connaissance de recommandations sur les probiotiques, tandis que les travaux de M. Barbe retrouvaient une proportion de 28% (54). La connaissance de recommandations était corrélée positivement au fait d'être formé sur les probiotiques par des revues médicales (OR = 2,95), alors que la formation par les laboratoires était corrélée négativement (OR = 0,29). Le fait de ne pas connaître les recommandations rendait peu à l'aise les praticiens sur le sujet des probiotiques (OR = 5,61) et constituait un frein majeur à la prescription des probiotiques selon les médecins interrogés (65% citaient le manque de recommandations).

Le manque de formation théorique représentant également un obstacle majeur pour la prescription des probiotiques a été mentionné par 71% des participants. La majorité des médecins ont déclaré être formés sur les probiotiques par les laboratoires (44%), leur expérience professionnelle (38%) ou des revues médicales (38%). Ces sources de formation étaient également retrouvées comme prépondérantes dans les travaux de M. Barbe (laboratoires 62% et revues médicales 57% et expérience professionnelle 42%) et de A. Mesenburg (laboratoires 58% et revues médicales 54%) (53,54). La formation universitaire des médecins généralistes sur les probiotiques avaient une place minoritaire (8%) dans notre cohorte, contre 15% observés

dans les Bouches du Rhône (54). Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que les données sur le microbiote intestinal sont relativement récentes, avec un nombre croissant de publications depuis les années 2010 seulement, et qu'elles n'étaient pas encore disponibles lors du cursus universitaire des médecins interrogés. Cependant, à l'heure actuelle, aucun item dédié n'a été rajouté au programme des épreuves classantes nationales. Devant ce manque d'enseignement, la première source de formation sur les probiotiques pour les médecins généralistes était donc représentée par les laboratoires pharmaceutiques, au même titre que dans les travaux précédents à Toulon et dans les Bouches du Rhône (53,54). On peut noter tout de même que les revues médicales et la formation médicale continue constituent des sources non négligeables de formation indépendantes, qui concernaient respectivement 38% et 24% des participants de notre étude.

Les contre-indications (68% des médecins n'en avaient pas connaissance) et les effets indésirables (60% des médecins n'en avaient pas connaissance) sont relativement mal connus des praticiens. Le seul probiotique *per os* reconnu comme médicament est l'ULTRA-LEVURE® (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745), contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et d'immunodéficience ou de présence d'une voie veineuse centrale (VVC), dû au risque de fongémie. Les effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit sont les réactions allergiques ou urticaire, la constipation et les fongémies (37,70). Parmi les médecins interrogés, seulement 18% ont cité l'immunodépression comme contre-indication, malgré une lettre d'information en 2018 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) aux professionnels de santé pour leur notifier du rajout de cette contre-indication à l'ULTRA-LEVURE® (37). Ces données sont peu ou pas disponibles pour les autres probiotiques, commercialisés le plus souvent en tant que complément alimentaire et non comme médicament, et donc non soumis à la même législation et non

référencés dans le VIDAL (51). Cependant, des cas de bactériémies et de fongémies sont rapportés dans la littérature avec différentes souches de probiotiques, favorisés par un terrain fragilisé comme la prématurité, l'immunodépression, le post-opératoire et les patients en soins intensifs et en réanimation (71). Ces effets indésirables et ces contre-indications ou précautions d'emploi doivent être connus des prescripteurs, d'autant plus que 18% déclaraient prescrire des probiotiques pour stimuler la réponse immunitaire. Enfin, certaines contre-indications ont pu être citées par les médecins sans que nous ayons pu trouver d'éléments dans la littérature les justifiant (grossesse, maladie inflammatoire ou infectieuse digestive, interactions médicamenteuses, valve cardiaque, intolérance au lactose ou âge). L'ensemble de ces données peuvent indiquer que ces points sont peut-être insuffisamment abordés dans les différents modes de formation/d'information sur les probiotiques.

Concernant l'évaluation des prescriptions des probiotiques chez l'enfant, la plupart des médecins (81%) se disaient non réticents à prescrire des probiotiques dans la population pédiatrique. Cependant, à l'heure actuelle, aucune précaution d'emploi des probiotiques n'est décrite chez l'enfant, excepté chez les prématurés. Les probiotiques chez l'enfant étaient prescrits ou conseillés majoritairement et par ordre de fréquence dans : la prévention de la DAA (pour 80% des médecins), le SII (55%), le traitement de la GEA (50%) et les coliques du nourrisson (48%). Ces quatre indications sont retrouvées dans les recommandations internationales, même si les preuves d'efficacité restent encore discutées dans le SII et les coliques. La prescription de probiotiques dans ces deux indications peut donc faire débat, mais il s'agit de situations où le praticien est souvent en impasse thérapeutique. Les trois premières indications sont également celles retrouvées dans les travaux précédents (53,54). Il est à noter que ces travaux intègrent la population adulte. A titre de comparaison, en 2011, une étude montrait que 28 à 32% des gastro-pédiatres prescrivaient des probiotiques dans la GEA (67).

Etant donné les propriétés spécifiques à chaque souche de probiotiques, le choix de la souche est primordial et doit se faire en fonction des données actuelles disponibles. Dans notre étude, peu de médecins ont déclaré prescrire seulement les souches recommandées dans le SII (14%) et la GEA (23%), tandis que ces taux étaient plus élevés dans la prévention de la DAA (49%) et le traitement des coliques du nourrisson (51%). Nous avons constaté qu'ils avaient souvent recours à plusieurs probiotiques pour une même indication (nombre médian de probiotiques différents prescrits entre 2 et 3 selon les indications, sauf pour les coliques du nourrisson où le nombre médian était à 1). De plus, certains probiotiques recommandés dans une indication spécifique étaient également utilisés dans d'autres indications. Cette dérive, qui consiste à extrapoler l'efficacité d'une souche à l'ensemble des souches, ou au contraire à transposer l'efficacité d'une souche dans une indication à d'autres indications, est bien décrite dans la littérature et porte le nom « d'effet parapluie » (51). Par exemple l'ULTRA-LEVURE® ou l'ULTRA-BABY® (*S. boulardii*) font partis des trois premiers probiotiques prescrits dans chaque indication évaluée, malgré que la souche ne soit pas recommandée dans le SII chez l'enfant ni les coliques du nourrisson. Egalement BIOGAIA® (*L. reuteri* DSM 17938), conseillé dans le traitement des coliques du nourrisson, est prescrit à tort dans beaucoup d'indications tout comme le LACTEOL®. Il est intéressant de constater, comme a pu le faire le travail de M. Barbe, la forte prescription de l'ULTRA-LEVURE® et du LACTEOL® dans les différentes indications, sauf dans le traitement des coliques (54). Cet usage de l'ULTRA-LEVURE® et du LACTEOL® peut-être expliqué par leur reconnaissance en tant que médicament anciennement remboursé. En effet, l'ULTRA-LEVURE® et le LACTEOL® sont déremboursés depuis 2006, suite à la réévaluation du service médical rendu jugé insuffisant par la commission de transparence (50).

L'application des recommandations internationales peut s'avérer délicate sachant qu'elles ne sont pas adaptées aux produits disponibles en France. Essentiellement basées sur des souches uniques, l'extrapolation des recommandations à des mixtures de probiotiques contenant la ou les souche(s) est peu étudiée. Cependant, peu de laboratoires proposent des mono-souches en pharmacie et les posologies proposées peuvent être insuffisantes. Dans le cas de l'ULTRA-LEVURE®, il faudrait prescrire hors AMM pour atteindre précisément les recommandations sur la GEA ou la DAA (**Annexe 4**). De plus, la régulation actuelle du marché des probiotiques, et ainsi le nombre de probiotiques disponibles, peut être également une difficulté pour le prescripteur. L'analyse multivariée effectuée pour mettre en évidence des éléments pouvant être associés à des prescriptions conformes aux recommandations n'a pas mis en évidence de facteurs majeurs, notamment le fait de connaître l'existence de recommandations. A noter que dans les indications qui comportent des recommandations fortes concernant les probiotiques (GEA et DAA), l'information par les laboratoires pharmaceutiques était associée à des prescriptions conformes.

Lorsque nous avons également tenu compte de la posologie et la durée prescrites, le taux de médecins qui déclaraient uniquement des prescriptions conformes aux recommandations est moins important : 34% dans le traitement des coliques du nourrisson, 19% dans la prévention de la DAA, 10% dans le traitement de la GEA et 5% dans le SII. Dans le SII, ce faible taux peut être expliqué par une grande hétérogénéité dans le choix des souches prescrites, par des durées de prescriptions insuffisantes (47% des médecins prescripteurs) et par le fait que PROBIOLOG ENFANT-NOURRISSON®, comportant une souche recommandée dans cette indication, été considéré insuffisamment dosé. Dans les coliques du nourrisson, malgré le fait que le choix de souche soit bien ciblé, le taux de prescriptions conformes aux recommandations (34%) s'explique par le fait que 43% des médecins prescripteurs prescrivent

pour une durée insuffisante. Pour la GEA et la DAA, la durée de prescription était le plus souvent adaptée, mais la posologie souvent en dessous des recommandations. Pour augmenter les prescriptions en adéquation avec les recommandations, la mise à disposition d'un guide de bonnes pratiques par la Haute Autorité de Santé (HAS) pourrait guider les praticiens dans leurs prescriptions, voire faire évoluer la disponibilité des probiotiques en pharmacie (souche(s) choisie(s), mono-souche, posologie) pour être conformes aux recommandations existantes.

Il est difficile d'effectuer des comparaisons avec le travail de M. Barbe et A. Mesenburg, thèses portant sur la population générale, enfants et adultes, quant à l'évaluation du respect des recommandations (53,54). Les probiotiques multi-souches comportant une souche recommandée étaient considérés comme conformes aux recommandations, alors que notre étude s'est limitée aux spécialités pharmaceutiques mono-souche. Notre étude se démarque également des travaux précédant par la prise en compte des posologies et de la durée utilisées dans les principales indications. Ces deux aspects sont essentiels à prendre en compte, sachant que certains probiotiques mono-souches disponibles recommandés ne présentent pas la quantité suffisante de micro-organismes selon les recommandations.

Il existe cependant certaines limites à prendre en considération dans ce travail. La population interrogée était composée à 63% de femmes, avec une moyenne d'âge de 38 ans, alors que les données épidémiologiques du conseil de l'ordre d'Aquitaine en 2013 retrouvait un âge moyen des médecins généralistes de 53 ans, dont 31% de femmes (72), ce qui peut amener à questionner la représentativité de l'étude. Les modalités de recueil des informations, *via* un questionnaire informatisé diffusé à l'ensemble des médecins généralistes inscrits au Conseil de l'Ordre de Gironde, peuvent en partie expliquer le plus jeune âge moyen de notre cohorte. Par ailleurs, le sexe-ratio, de notre cohorte peut s'expliquer par le fait qu'en Aquitaine,

la proportion de femmes est plus importante chez les médecins de moins de 40 ans, avec 53% de femmes, reflétant la féminisation de la profession chez les jeunes médecins. Le sexe-ratio de notre cohorte peut être également un biais de confusion, étant donné qu'une étude effectuée en 2017 montrait que les femmes étaient plus enclines à prescrire des probiotiques (73). A titre de comparaison avec les travaux précédents, les études de M. Barbe et de A. Mesenburg ont été effectuées sur un échantillon tiré au sort, issu du Conseil de l'Ordre des médecins exerçant dans les Bouches du Rhône et à Toulon, respectivement (53,54). Leur population d'étude était plus restreinte, avec 61 et 85 médecins répondants, mais plus représentative de la population source. Les participants étaient en majorité des hommes (62% et 73% respectivement), avec un âge moyen de 52 et 53 ans. De plus, la diffusion d'un questionnaire dont le sujet était exposé dans le mail a pu constituer un autre biais de sélection. En effet, les praticiens intéressés par le sujet des probiotiques ont pu être plus nombreux à répondre au questionnaire. Une sélection randomisée des médecins avec une prise de contact direct aurait pu limiter ces biais.

Dans le questionnaire, la proposition d'une liste de différents probiotiques potentiellement prescrits a pu également influencer les réponses et inciter les participants à cocher plus facilement plusieurs réponses. Cependant, il nous a semblait que cette présentation pouvait améliorer la faisabilité du questionnaire, en diminuant le temps nécessaire pour y répondre. Nous avons également permis aux participants d'indiquer des probiotiques ne figurant sur la liste, afin d'améliorer l'exhaustivité des réponses. Par ailleurs, le choix d'un champ libre aurait pu également constituer un biais de recueil, dans la mesure où les participants auraient pu indiquer seulement un probiotique, celui le plus souvent prescrit par exemple.

Pour compléter ce travail, il serait nécessaire d'effectuer une réelle évaluation des pratiques avec un recueil des ordonnances des médecins. Il peut aussi être intéressant de

comparer ces pratiques avec celles d'autres spécialités (pédiatres libéraux, gastro-pédiatres…). Enfin, répéter cette enquête auprès des participants de notre étude, après la diffusion du guide d'aide à la prescription des probiotiques que nous avons remis à la fin du questionnaire, pourrait permettre d'en étudier son impact sur leur pratique.

5. Conclusion

Cette étude a permis de recueillir les pratiques des médecins généralistes de Gironde concernant la prescription des probiotiques chez l'enfant. Les médecins participants avaient une opinion favorable des probiotiques, considérant qu'ils étaient efficaces dans la prise en charge du patient, et 57% en prescrivaient régulièrement, le plus souvent en complément d'un autre traitement. Les principales indications de prescription de probiotiques chez l'enfant étaient la prévention de la DAA, le SII, le traitement de la diarrhée ou GEA et le traitement des coliques du nourrisson.

Cependant, cette étude souligne le fait que les praticiens ne se sentent pas à l'aise sur ce sujet. Un sentiment de manque de formation sur les probiotiques a été rapporté par la majorité des participants, et se reflète par le fait que peu déclarent connaître les contre-indications et les recommandations. Cela se traduit notamment par un faible taux de prescriptions uniquement conformes aux recommandations : 34% dans le traitement des coliques du nourrisson, 19% dans la prévention de la DAA, 10% dans le traitement de la GEA et 5% dans le SII. Enfin, nous avons pu constater un « effet parapluie » dans la prescription des probiotiques, qui consiste à extrapoler l'efficacité d'une souche à l'ensemble des souches, ou au contraire à transposer l'efficacité d'une souche dans une indication à d'autres indications.

L'ensemble de ces données doit encourager l'enseignement autour du microbiote et des probiotiques, afin d'aider le prescripteur à cerner les indications pertinentes et à choisir la souche, la posologie et la durée en fonction.

6. Références

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. Nature. 4 mars 2010;464(7285):59-65.

2. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. Rev Med Interne. juin 2016;37(6):418-23.

3. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet. 13 mars 2012;13(4):260-70.

4. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(29):8787.

5. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. Nat Commun. 29 avr 2014;5:3611.

6. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiol Mol Biol Rev. 8 nov 2017;81(4).

7. Le Houézec D, Nicolle M. Quid du microbiote en pédiatrie ? Médecine & enfance. nov 2018;38(9):265-71.

8. Butel MJ, Aires J. Quid du microbiote en pédiatrie ? (suite). Médecine & enfance. mars 2019;39(3):62-6.

9. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JWR, Oken E, Weiss ST, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. Arch Dis Child. juill 2012;97(7):610-6.

10. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grubl A, Reinhardt D, Wichmann H, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. Arch Dis Child. nov 2004;89(11):993-7.

11. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The Intestinal Microbiome in Spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. juill 2015;27(4):319-25.

12. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy

outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. Gastroenterology. janv 2012;142(1):39-45.e3.

13. Zurita MF, Cárdenas PA, Sandoval ME, Peña MC, Fornasini M, Flores N, et al. Analysis of gut microbiome, nutrition and immune status in autism spectrum disorder: a case-control study in Ecuador. Gut Microbes. 18 sept 2019;1-12.

14. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. mai 2008;51(5):726-35.

15. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. Biologie médicale. avr 2017;12(2).

16. Kalakuntla AS, Nalakonda G, Nalakonda K, Pidikiti CV, Aasim SA. Probiotics and Clostridium Difficile: A Review of Dysbiosis and the Rehabilitation of Gut Microbiota. Cureus. 2 juill 2019;11(7):e5063.

17. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 01 2017;312(1):G52-62.

18. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard H-C, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 02 2016;7(5):365-83.

19. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Raghava MV, Muliyil J, Ramakrishna BS. Molecular Studies of Fecal Anaerobic Commensal Bacteria in Acute Diarrhea in Children: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. mai 2008;46(5):514-9.

20. Ma C, Wu X, Nawaz M, Li J, Yu P, Moore JE, et al. Molecular characterization of fecal microbiota in patients with viral diarrhea. Curr Microbiol. sept 2011;63(3):259-66.

21. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. Acta Paediatr. juin 2004;93(6):825-9.

22. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. Acta Paediatr. oct 2009;98(10):1582-8.

23. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(8):479-96.

24. Dubois NE, Gregory KE. Characterizing the Intestinal Microbiome in Infantile Colic:

Findings Based on an Integrative Review of the Literature. Biol Res Nurs. mai 2016;18(3):307-15.

25. Eutamène H, Garcia-Rodenas CL, Yvon S, d'Aldebert E, Foata F, Berger B, et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. Neurogastroenterology & Motility. avr 2017;29(4):e12994.

26. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(22):4742-9.

27. FAO/OMS. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes [Internet]. Cordoba, Argentine; 2001 oct. Disponible sur: http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf

28. Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, Morton AP, Harnke B, Gerich ME, et al. Fecal microbiota transplant in patients with Clostridium difficile infection: A systematic review. J Trauma Acute Care Surg. oct 2016;81(4):756-64.

29. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. oct 2017;11(10):1180-99.

30. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal Microbial Transplant Effect on Clinical Outcomes and Fecal Microbiome in Active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. mars 2015;21(3):556-63.

31. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. International Journal of Molecular Sciences. janv 2019;20(19):4673.

32. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics [Internet]. 2017 févr. Disponible sur: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english

33. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019;25(5):716-29.

34. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al.

Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell. 6 sept 2018;174(6):1388-1405.e21.

35. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. Food & Nutrition Research. 1 déc 2001;22-4.

36. FAO/OMS. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [Internet]. 2002 avr. Disponible sur: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf

37. ANSM. Saccharomyces boulardii (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettres aux professionnels de santé [Internet]. 2018. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Saccharomyces-boulardii-ultra-levure-ajout-d-une-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes-Lettres-aux-professionnels-de-sante

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

39. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. mars 2016;62(3):495.

40. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. Cochrane Database Syst Rev. mars 2017;(3).

41. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. Aliment Pharmacol Ther. juin 2011;33(12):1302-10.

42. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). J Paediatr Child Health. oct 2014;50(10):E68-71.

43. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Pediatr. 2016;174:160-164.e1.

44. Jadresin O, Hojsak I, Misak Z, Kekez AJ, Trbojevic T, Ivkovic L, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. J

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(6):925-9.

45. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children - updated analysis of randomised controlled trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. sept 2013;38(5):467-76.

46. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea. Expert Opinion on Biological Therapy. avr 2012;12(4):395-410.

47. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. mars 2014;168(3):228-33.

48. Urbanska M, Szajewska H. The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. Eur J Pediatr. oct 2014;173(10):1327-37.

49. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. avr 2014;58(4):531.

50. HAS. Liste officielle des médicaments déremboursés au 1er mars 2006 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/has_medicaments_derembourses_2006_08_25__17_59_14_995.pdf

51. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. Clin Gastroenterol Hepatol. avr 2019;17(5):809-17.

52. Edmunds L. The underuse of probiotics by family physicians. CMAJ. 29 mai 2001;164(11):1577.

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

54. Barbe M. Utilisation des prébiotiques en médecine générale de ville [Thèse de médecine]. Université Aix-Marseille; 2016.

55. Alonso Z. Analyse des pratiques sur la prescription de probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de la communauté urbaine de Bordeaux [Thèse de médecine].

Université de Bordeaux; 2018.

56. Jradi-Hocine S. Probiotiques : évaluation des connaissances et pratiques d'une échantillon de médecins généralistes d'Ile-de-France : une étude qualitative à partir d'entretiens semi-directifs [Thèse de médecine]. Université Paris XIII; 2017.

57. Courdier E. Probiotiques : bases théoriques, opinions et pratiques des médecins généralistes [Thèse de médecine]. Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines; 2017.

58. Weizman Z. Probiotics use in childhood acute diarrhea: a web-based survey. J Clin Gastroenterol. juin 2011;45(5):426-8.

59. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf

60. Mayoly Laboratoires. Probiolog® DIA Enfant-Nourrisson [Internet]. Disponible sur: https://www.mayoly-pharma.fr/wp-content/uploads/2016/04/7180921_notice_Probiolog-DIA-enfant-nourisson_10-sticks_EI_v5.pdf

61. Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? Eur J Nutr. févr 2011;50(1):1-17.

62. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. avr 2019;(4).

63. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. nov 2015;42(10):1149-57.

64. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. oct 2015;42(7):793-801.

65. Szajewska H, Skorka A. Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 1 nov 2009;30(9):960-1.

66. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. mars 2019;(3).

67. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. Paediatr Drugs. juin 2015;17(3):199-216.

68. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. World J Gastroenterol. 7 déc 2017;23(45):7952-64.

69. Lim K, Jeong J, Oh S, Moon Y-I, Koh J. Current Market Trends and Perspectives of Probiotics. Current Topic in Lactic Acid Bacteria and Probiotics. févr 2015;3(2):46-53.

70. VIDAL. ULTRA-LEVURE 100 mg pdre p susp buv en sachet. 2018.

71. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. Expert Opin Drug Saf. févr 2014;13(2):227-39.

72. Le Breton-Lerouvillois G. La démographie médicale en région Aquitaine. Situation en 2013. [Internet]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/18abtr9/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf

73. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. Benef Microbes. 24 août 2017;8(4):507-19.

7. Annexes

Annexe 1. Définition probiotique, prébiotique, symbiotique et postbiotique

Probiotiques : microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité adéquate, exercent une action positive sur la santé de l'hôte (27)

Prébiotiques : ingrédients alimentaires non digestibles qui exercent un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le colon, et ainsi améliorent la santé de l'hôte (27)

Symbiotiques : mélanges de probiotiques et de prébiotiques qui ont des effets bénéfiques chez l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants dans le tractus gastro-intestinal de l'hôte (27)

Postbiotiques : composés bioactifs produits par des microorganismes suite à un processus de fermentation (31)

Annexe 2. Questionnaire

Etat des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde.

Alors que le concept de "probiotique" existe depuis plus d'un siècle, leur utilisation suscite un regain d'intérêt depuis ces dernières années, notamment avec l'ampleur de la médiatisation autour du microbiote intestinal. Alors que la gamme des probiotiques ne cesse de s'agrandir, aucune recommandation officielle en France n'a encore été établie quant à leurs places dans la prise en charge des patients. Dans ce contexte, qu'en est-il de la pratique actuelle en médecine générale de la prescription des probiotiques ?

Nous nous sommes particulièrement intéressés à la prescription de probiotiques chez l'enfant dans 4 pathologies digestives.

Le temps consacré pour répondre à ce questionnaire a été estimé à moins de 7 minutes.

A la fin de ce questionnaire, vous pourrez télécharger un mémorandum d'aide à la prescription des probiotiques, basé sur les guidelines de plusieurs sociétés savantes internationales.

Ce questionnaire a été établi dans le cadre de la thèse d'exercice de médecine générale de Florie LE THUAUT (Université de Bordeaux), dirigée par le Dr Raphaël ENAUD.

Merci d'avance pour votre participation.

*Obligatoire

1. Votre âge * *(Champ libre)*

2. Votre sexe * *(Une seule réponse possible)*
▢ Homme
▢ Femme

3. L'orientation particulière de votre pratique. *(Plusieurs réponses possibles)*
▢ Gériatrie
▢ Pédiatrie
▢ Gynécologie
▢ Médecine du sport
▢ Nutrition
▢ Médecines alternatives et complémentaires (Homéopathie, Acupuncture, Phytothérapie, Mésothérapie, Hypnose, Méditation, Ostéopathie)
▢ Autre :

4. En consultation, la question des probiotiques est abordée la majorité du temps par : *(Une seule réponse possible)*
▢ Vos patients
▢ Vous-même

5. Sentez-vous à l'aise pour répondre aux questions de vos patients concernant le microbiote et les probiotiques ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Oui
▢ Non

6. Par quel(s) moyen(s) avez-vous été formé(e) au sujet des probiotiques ? * *(Plusieurs réponses possibles)*
▢ Enseignement universitaire
▢ Stages d'internat
▢ Formation médicale continue
▢ Expérience professionnelle
▢ Revues médicales
▢ Sites internet d'information médicale
▢ Laboratoires (visiteurs médicaux, congrès, publicité)
▢ Je n'ai reçu aucune formation concernant les probiotiques
▢ Autre :

7. Avez-vous connaissance de recommandations concernant les probiotiques (HAS, groupe d'experts, sociétés savantes françaises ou internationales, ...) ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Oui
▢ Non

8. Quelle opinion avez-vous sur les probiotiques ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Défavorable
▢ Neutre
▢ Favorable

9. Pensez-vous que les probiotiques aient une efficacité ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Oui
▢ Non
▢ Effet placebo

10. A quelle fréquence prescrivez ou conseillez-vous des probiotiques ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Tous les jours
▢ Plusieurs fois par semaine
▢ Plusieurs fois par mois
▢ Rarement
▢ Jamais ***(Passez à la question 30)***

11. Dans vos prises en charge, les probiotiques arrivent la plupart du temps * *(Plusieurs réponses possibles)*
▢ En première intention
▢ En complément d'un autre traitement
▢ En dernier recours
▢ Autre :

12. Etes-vous plus réticent à prescrire des probiotiques dans la population pédiatrique par rapport aux patients adultes ? * *(Une seule réponse possible)*

▢ Oui

▢ Non

13. Pour quelle(s) indication(s) prescrivez ou conseillez-vous des probiotiques chez l'enfant ? * *(Plusieurs réponses possibles)*

▢ Je ne prescris / conseille pas de probiotiques chez l'enfant

▢ Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques

▢ Prévention de la diarrhée aiguë

▢ Prévention de la diarrhée à Clostridium difficile

▢ Traitement de la diarrhée aiguë infectieuse / Gastro-entérite aiguë

▢ Eradication de Helicobacter pylori

▢ Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

▢ Syndrome de l'intestin irritable / colopathie fonctionnelle / troubles fonctionnels de l'intestin

▢ Coliques du nourrisson

▢ Stimuler la réponse immunitaire

▢ Vulvo-vaginite

▢ Eczéma atopique

▢ Autre :

<u>Concernant la gastro-entérite aiguë de l'enfant (1/4)</u>

14. * *(Une seule réponse possible)*

▢ Je n'utilise pas de probiotiques ***(Passez à la question 18)***

▢ Probiotique au libre choix du pharmacien ou du patient ***(Passez à la question 18)***

▢ Il m'arrive de prescrire des probiotiques

15. Quelle dose journalière prescrivez-vous ? *(Une seule réponse possible par ligne)*

	1/j	2/j	3/j
Arkolevure® (Arkopharma) - Saccharomyces boulardii + inuline	▢	▢	▢
Baby-Flore® (Synergia) - Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Babybiane Imedia (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Bacilor® (Alfa Wassermann) - Lactobacillus casei rhamnosus	▢	▢	▢
BioGaia® ProTectis (PediAct) - Lactobacillus reuteri	▢	▢	▢
Bion®3 Défense Junior (Merck) - Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum + Vitamines + Minéraux	▢	▢	▢
Ergyphilus Enfants (Nutergia) - Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢

Imgalt® (Jaldes) - 5 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Lactéol® (Adare) - Lactobacillus fermentum, Lactobacillus delbrueckii	▢	▢	▢
Lactibiane® ATB (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Probiolog® (Mayoly Spindler) - Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis	▢	▢	▢
Probiolog® enfant- nourrisson (Mayoly Spindler) Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Smebiocta® (Ipsen) - Lactobacillus plantarum 299v	▢	▢	▢
Supraflor Arkobiotics® (Arkopharma) - 6 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Symbiosys Alflorex® (Biocodex) - Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Ultra levure® 50 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 100 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 200 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra-Baby® (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Autre	▢	▢	▢

16. Pour quelle durée en moyenne prescrivez-vous ces probiotiques ? * *(Champ libre)*

17. Si autres probiotiques prescrits, précisez le(s)quel(s) : *(Champ libre)*

Concernant la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (2/4)

18. * *(Une seule réponse possible)*
▢ Je n'utilise pas de probiotiques ***(Passez à la question 22)***
▢ Probiotique au libre choix du pharmacien ou du patient ***(Passez à la question 22)***
▢ Il m'arrive de prescrire des probiotiques

19. Quelle dose journalière prescrivez-vous ? *(Une seule réponse possible par ligne)*

	1/j	2/j	3/j
Arkolevure® (Arkopharma) - Saccharomyces boulardii + inuline	▢	▢	▢
Baby-Flore® (Synergia) - Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Babybiane Imedia (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Bacilor® (Alfa Wassermann) - Lactobacillus casei rhamnosus	▢	▢	▢

BioGaia® ProTectis (PediAct) - Lactobacillus reuteri	▢	▢	▢
Bion®3 Défense Junior (Merck) - Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum + Vitamines + Minéraux	▢	▢	▢
Ergyphilus Enfants (Nutergia) - Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Imgalt® (Jaldes) - 5 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Lactéol® (Adare) - Lactobacillus fermentum, Lactobacillus delbrueckii	▢	▢	▢
Lactibiane® ATB (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Probiolog® (Mayoly Spindler) - Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis	▢	▢	▢
Probiolog® enfant- nourrisson (Mayoly Spindler) Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Smebiocta® (Ipsen) - Lactobacillus plantarum 299v	▢	▢	▢
Supraflor Arkobiotics® (Arkopharma) - 6 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Symbiosys Alflorex® (Biocodex) - Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Ultra levure® 50 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 100 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 200 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra-Baby® (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Autre	▢	▢	▢

20. Pour quelle durée en moyenne prescrivez-vous ces probiotiques ? * *(Champ libre)*

21. Si autres probiotiques prescrits, précisez le(s)quel(s) : *(Champ libre)*

<u>Concernant le syndrome de l'intestin irritable ou les troubles fonctionnels de l'intestin de l'enfant (3/4)</u>

22. * *(Une seule réponse possible)*
▢ Je n'utilise pas de probiotiques ***(Passez à la question 26)***
▢ Probiotique au libre choix du pharmacien ou du patient ***(Passez à la question 26)***
▢ Il m'arrive de prescrire des probiotiques

23. Quelle dose journalière prescrivez-vous ? *(Une seule réponse possible par ligne)*

	1/j	2/j	3/j

Arkolevure® (Arkopharma) - Saccharomyces boulardii + inuline	▢	▢	▢
Baby-Flore® (Synergia) - Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Babybiane Imedia (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Bacilor® (Alfa Wassermann) - Lactobacillus casei rhamnosus	▢	▢	▢
BioGaia® ProTectis (PediAct) - Lactobacillus reuteri	▢	▢	▢
Bion®3 Défense Junior (Merck) - Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum + Vitamines + Minéraux	▢	▢	▢
Ergyphilus Enfants (Nutergia) - Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Imgalt® (Jaldes) - 5 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Lactéol® (Adare) - Lactobacillus fermentum, Lactobacillus delbrueckii	▢	▢	▢
Lactibiane® ATB (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Probiolog® (Mayoly Spindler) - Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis	▢	▢	▢
Probiolog® enfant- nourrisson (Mayoly Spindler) Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Smebiocta® (Ipsen) - Lactobacillus plantarum 299v	▢	▢	▢
Supraflor Arkobiotics® (Arkopharma) - 6 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Symbiosys Alflorex® (Biocodex) - Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Ultra levure® 50 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 100 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 200 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra-Baby® (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Autre	▢	▢	▢

24. Pour quelle durée en moyenne prescrivez-vous ces probiotiques ? * *(Champ libre)*

25. Si autres probiotiques prescrits, précisez le(s)quel(s) : *(Champ libre)*

<u>Concernant les coliques du nourrisson (4/4)</u>

26. * *(Une seule réponse possible)*
▢ Je n'utilise pas de probiotiques ***(Passez à la question 30)***

▢ Probiotique au libre choix du pharmacien ou du patient (***Passez à la question 30)***
▢ Il m'arrive de prescrire des probiotiques

27. Quelle dose journalière prescrivez-vous ? *(Une seule réponse possible par ligne)*

	1/j	2/j	3/j
Arkolevure® (Arkopharma) - Saccharomyces boulardii + inuline	▢	▢	▢
Baby-Flore® (Synergia) - Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Babybiane Imedia (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Bacilor® (Alfa Wassermann) - Lactobacillus casei rhamnosus	▢	▢	▢
BioGaia® ProTectis (PediAct) - Lactobacillus reuteri	▢	▢	▢
Bion®3 Défense Junior (Merck) - Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum + Vitamines + Minéraux	▢	▢	▢
Ergyphilus Enfants (Nutergia) - Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Imgalt® (Jaldes) - 5 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Lactéol® (Adare) - Lactobacillus fermentum, Lactobacillus delbrueckii	▢	▢	▢
Lactibiane® ATB (Pileje) - Lactobacillus rhamnosus	▢	▢	▢
Probiolog® (Mayoly Spindler) - Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis	▢	▢	▢
Probiolog® enfant- nourrisson (Mayoly Spindler) Lactobacillus rhamnosus GG	▢	▢	▢
Smebiocta® (Ipsen) - Lactobacillus plantarum 299v	▢	▢	▢
Supraflor Arkobiotics® (Arkopharma) - 6 souches de bifidobactéries et lactobacilles	▢	▢	▢
Symbiosys Alflorex® (Biocodex) - Bifidobacterium infantis	▢	▢	▢
Ultra levure® 50 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 100 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra levure® 200 mg (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Ultra-Baby® (Biocodex) - Saccharomyces boulardii	▢	▢	▢
Autre	▢	▢	▢

28. Pour quelle durée en moyenne prescrivez-vous ces probiotiques ? * *(Champ libre)*

29. Si autres probiotiques prescrits, précisez le(s)quel(s) : *(Champ libre)*

30. Selon vous, les probiotiques présentent-ils des contre indications ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Oui
▢ Non

31. Si oui, lesquelles : *(Champ libre)*

32. Selon vous, les probiotiques présentent-ils des effets indésirables ? * *(Une seule réponse possible)*
▢ Oui
▢ Non

33. Si oui, lesquels : *(Champ libre)*

34. Quelles sont selon vous les limitations à la prescription des probiotiques ? * *(Plusieurs réponses possibles)*
▢ Un manque de connaissances théoriques / d'informations
▢ Le manque de recommandations
▢ Des preuves d'efficacité faible
▢ Le manque de remboursement / coût pour les patients
▢ Des patients réfractaires à ce type de traitement ou non observants
▢ Les effets secondaires / risques encourus
▢ La disponibilité variable selon les pharmacies
▢ Autre :

Un grand merci pour votre participation à cette étude.

N'oubliez pas de cliquer sur "ENVOYER" pour soumettre vos réponses.

Vous pouvez télécharger un guide d'aide à la prescription des probiotiques sur le lien suivant : https://drive.google.com/file/d/1waVCUXvt3LDIJ4UGoJ0DPncpNITjcxEj/view?usp=sharing

Si vous souhaitez recevoir les résultats de cette étude ou obtenir de plus amples informations, merci de nous contacter par mail à

Annexe 3. Mail envoyé par le Conseil départemental de la Gironde de l'Ordre des médecins aux Médecins Généralistes de Gironde

Chère Consoeur, Cher Confrère,

Le Conseil départemental de la Gironde de l'Ordre des médecins, en accord avec le Docteur Raphaël ENAUD, Directeur de thèse, soutient le travail de thèse réalisé par Madame Florie LE THUAT, étudiante en Médecine Générale.

Je vous encourage à aider cette étudiante à réaliser sa thèse portant sur :

"Etat des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde".

Madame LE THUAUT vous adresse le message suivant :

"*Chère Consœur, Cher Confrère,*

Dans le cadre de ma thèse d'exercice encadrée par le Dr Raphaël ENAUD et le Pr Thierry LAMIREAU, je réalise une étude visant à faire l'état des lieux de la ***prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde****.*

Pour cela, nous avons élaboré un questionnaire, anonyme, que nous diffusons auprès des praticiens concernés. Le temps consacré pour y répondre a été estimé à moins de 7 minutes.

A la fin de ce questionnaire, vous pourrez télécharger un ***guide d'aide à la prescription des probiotiques****, basé sur les recommandations de plusieurs sociétés savantes internationales.*

Pour accéder au questionnaire, veuillez cliquer ici :

Je vous remercie par avance de votre participation,

Bien confraternellement,

Florie LE THUAUT
Interne en médecine générale

Dr Raphaël ENAUD
Gastro-pédiatre CHU de Bordeaux"

En vous remerciant de votre aide,

Bien confraternellement,

Le Président,
Docteur Fabrice BROUCAS

Annexe 4. Guide d'aide à la prescription des probiotiques

Guide d'aide à la prescription des probiotiques : pathologies gastro-entérologiques courantes en médecine générale

Ce guide a été réalisé grâce aux recommandations de la **World Gastroenterology Organisation Global (WGO)** de février 2017 et de la **European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)** de 2014 et 2016. Pour chaque indication, les souches retenues sont celles qui présentent les recommandations les plus fortes.

Chez l'enfant

Souche(s) recommandée(s)	Dosage recommandé	Niveau de preuve[1]	Exemples de nom commercial (Laboratoire) [2]	Posologie proposée	Durée
Colique infantile : légère diminution des pleurs chez les nourrissons allaités					
Lactobacillus reuteri	10^8 UFC/j	1 (Efficacité prouvée seulement chez les enfants allaités, pas encore recommandé par Hojsak *et al.*)	**BioGaia ProTectis** (PediAct)	**5 gtte/j**	**21 à 30 j**
Gastro-entérite aiguë : réduit la durée des symptômes d'environ un jour					
Lactobacillus rhamnosus GG	$>10^{10}$ UFC/j	1	**Babybiane Imedia** (Pileje)	**1 sach/j**	**5 à 7 j**
Saccharomyces boulardii	250 à 750mg/j	1	**Ultra-Baby** (Biocodex)	< 2ans : **2 sticks/j**	**5 à 7 j**
Saccharomyces boulardii	250 à 750mg/j	1	**Ultra-Levure** (Biocodex)	> 2ans : **1 sach 100 mg 2x/j** (AMM) [3]	**5 à 7 j**
Saccharomyces boulardii	250 à 750mg/j	1	**Arkolevure** (Arkopharma)	> 3ans : **1 gel 250mg/j**	**5 à 7 j**
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques					
Lactobacillus rhamnosus GG	1 à 2.10^{10} UFC/j	1	**Babybiane Imedia** (Pileje)	**1 sach/j**	**Durée de l'antibiothérapie**
Saccharomyces boulardii	250 à 500mg/j	1	**Ultra-Baby** (Biocodex)	< 2ans : **2 sticks/j**	**Durée de l'antibiothérapie**
Saccharomyces boulardii	250 à 500mg/j	1	**Ultra-Levure** (Biocodex)	> 2ans : **1 sach 100 mg 2x/j** [3]	**Durée de l'antibiothérapie**
Saccharomyces boulardii	250 à 500mg/j	1	**Arkolevure** (Arkopharma)	> 3ans : **1 gel 250mg/j**	**Durée de l'antibiothérapie**
Douleurs abdominales liées aux maladies gastro-intestinales fonctionnelles					
Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10}-10^{11} UFC, 2x/j	1 (Efficacité encore contestée par Hojsak *et al.*)	**Babybiane Imedia** (Pileje)	**1 sach 2x/j**	**1 – 2 mois**
Lactobacillus reuteri	10^8 UFC/j	1 (Efficacité encore contestée par Hojsak *et al.*)	**BioGaia ProTectis** (PediAct)	**5 gtte/j** **1 cp /j**	**1 mois**

Chez l'adulte

Souche(s) recommandée(s)	Dosage recommandé	Niveau de preuve[1]	Exemples de nom commercial (Laboratoire) [2]	Posologie proposée	Durée
Traitement de la diarrhée aiguë					
Saccharomyces boulardii	10^9 UFC/ capsule de 250mg, 2x/j	2 Réduction de la durée et de la fréquence des selles diarrhéiques	**Ultra-Levure** (Biocodex)	**1 sach 100 mg 2x/j 1gel 200mg 1x/j** (AMM) [3]	**5 à 7 j**
			Arkolevure (Arkopharma)	**1 gel 250mg/j** [3]	
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques					
Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10} UFC, 2x/j	1	**Lactibiane ATB** (Pileje)	**1 gel/j**	**Durée de l'antibiothérapie**
Saccharomyces boulardii	10^9 UFC/ capsule de 250mg, 2x/j		**Ultra-Levure** (Biocodex)	**1 sach 100 mg 2x/j 1gel 200mg 1x/j** [3]	
			Arkolevure (Arkopharma)	**1 gel 250mg/j** [3]	
Syndrome de l'intestin irritable					
Lactobacillus plantarum 299v	$5x10^7$ à 10^{10} UFC, 1x/j	2 Amélioration de la douleur abdominale	**Smebiocta** (Ipsen)	**1 gel/j**	**1 mois**
Saccharomyces boulardii	10^9 UFC/ capsule de 250mg, 2x/j	2 Amélioration du score de la qualité de vie	**Ultra-Levure** (Biocodex)	**1 sach 100 mg 2x/j 1gel 200mg 1x/j** [3]	
			Arkolevure (Arkopharma)	**1 gel 250mg/j** [3]	
Bifidobacterium infantis	10^8 UFC, 1x/j	2 Amélioration de la perception globale des symptômes	**Alflorex Symbiosys** (Biocodex)	**1 gel/j**	

[1] 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (1 : Revue systématique d'études randomisées ou 1ère étude, 2 : Etude randomisée ou observationnelle montrant un effet)
[2] Liste non exhaustive. Mise à jour en août 2018
[3] Posologie AMM ou fabricant inférieure aux recommandations

Gtte : gouttes , **sach** : sachet , **cp** : comprimé, **UFC** : unités formant colonies

Références :

- Guarner F, Sanders M E, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et prébiotiques. Février 2017
- Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatrica. juin 2018;107(6):927-37
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62: 495-506.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58: 531-9.

Auteur : Florie Le Thuaut, Interne de médecine générale, CHU de Bordeaux. L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
Relecture : Dr Raphael Enaud, service de Gastro-pédiatrie du CHU de Bordeaux. Liens d'intérêts : Lauréat de la Bourse Biocodex, EPU financé par Biocodex

Annexe 5. Facteurs influençant le fait que les participants aient connaissance de l'existence de recommandations, qu'ils se sentent à l'aise sur le sujet, qu'ils considèrent qu'il existe des contre-indications, qu'ils prescrivent des probiotiques ou qu'ils en prescrivent en première intentions

	Connaissance de l'existence de recommandations			Etre à l'aise face aux questions sur les PB			Connaissance de l'existence de contre-indications			Prescription des PB			Prescription de PB en 1ere intention		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age	1,01	0,01-0,48	0,711	1,02	0,99-1,06	0,102	0,98	0,95-1,00	0,109	0,90	0,83-0,96	*0,007	1,04	0,98-1,10	0,222
Sexe (Homme)	1,15	0,49-2,63	0,748	1,32	0,69-2,52	0,398	0,73	0,40-1,31	0,299	14,1	2,55-132	*0,007	0,70	0,19-2,27	0,565
Formation															
- Laboratoires	0,29	0,11-0,68	*0,006	0,66	0,34-1,26	0,207	1,81	0,97-3,41	0,063	21,5	2,59-331	*0,011	1,50	0,45-5,39	0,514
- Expérience pro	0,99	0,43-2,26	0,979	1,40	0,74-2,65	0,300	0,75	0,41-1,35	0,349	27,6	$2,18\text{-}1,35.10^{3}$	*0,035	2,38	0,72-9,06	0,173
- Revues médicales	2,95	1,21-7,67	*0,020	1,34	0,70-2,58	0,373	2,56	1,34-4,97	*0,005	4,17	0,51-55	0,217	0,63	0,17-2,16	0,470
- FMC	2,32	0,94-5,79	0,067	1,10	0,53-2,27	0,798	0,39	0,18-0,79	*0,011	156	$4,63\text{-}2,41.10^{4}$	*0,020	0,88	0,24-2,97	0,841
- Aucune formation	0,47	0,09-1,96	0,329	0,17	0,05-0,46	*0,001	0,73	0,30-1,77	0,495	11,9	1,14-189	0,052	0,88	0,03-7,05	0,854
- Sites internet	1,74	0,62-4,57	0,269	0,39	0,16-0,89	*0,029	1,18	0,54-2,54	0,665	0,51	0,04-12,1	0,621	1,10	0,21-4,46	0,896
- Stages d'internat	0,42	0,06-1,81	0,293	0,76	0,30-1,84	0,550	0,79	0,32-1,86	0,588	11,1	0,67-460	0,129	0,76	0,09-4,36	0,774
- Enseignement	1,46	0,36-4,93	0,561	4,19	1,36-15,1	*0,018	1,11	0,37-3,08	0,850	$2,81.10^{8}$	$1,09.10^{-89}$-NA	0,996	10,4	2,59-46,0	*0,001
Connaissance de reco	NT			5,61	2,06-17,2	*0,001	1,38	0,57-3,26	0,464	1,70	0,15-20,4	0,661	5,38	1,38-21,2	*0,014
Opinion															
- Favorable	NT			2,55	0,55-13,4	0,243	NT			$2,32.10^{10}$	$2,35.10^{-28}$-$3,87.10^{232}$	0,989	3,58	$1,97.10^{-40}$-$2,96.10^{42}$	1,000
- Neutre				0,80	0,17-4,22	0,779				48,6	$2,69\text{-}5,16.10^{3}$	*0,033	1,15	$2,24.10^{-97}$-$1,09.10^{66}$	1,000
Efficacité															
- Oui	NT			NT			NT			7,41	1,47-49,2	*0,023	$5,34.10^{6}$	$8,00.10^{-13}$-$8,73.10^{26}$	0,994
- Placébo										4,39	0,80-30,8	0,106	1,44	$3,26.10^{-29}$-$3,91.10^{29}$	1,000
Etre à l'aise sur les PB	NT			NT			NT			1,38	0,20-12,0	0,753	NT	NT	NT

*PB : Probiotiques ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance (2,5%-97,5%) ; * p <0,05 ; NT : non testé*

Annexe 6. Facteurs influençant la prescription selon les recommandations

	GEA			Prévention de la DAA			SII			Coliques		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Age	1,05	0,99-1,11	0,102	1,00	0,95-1,04	0,868	1,00	0,94-1,06	0,933	1,00	0,95-1,05	0,936
Sexe (Homme)	0,47	0,15-1,41	0,175	1,75	0,68-4,77	0,256	1,26	0,41-3,79	0,685	0,915	0,30-2,89	0,879
Formation												
- Laboratoires	3,09	1,03-9,88	*0,048	4,21	1,58-12,1	*0,005	1,06	0,34-3,48	0,921	1,34	0,48-3,78	0,570
- Expérience pro.	1,23	0,43-3,52	0,699	1,59	0,64-4,02	0,321	2,62	0,84-9,18	0,109	0,85	0,32-2,23	0,743
- Revues médicales	0,88	0,29-2,63	0,811	0,32	0,12-0,82	*0,022	1,03	0,34-3,07	0,995	1,07	0,39-2,98	0,891
- FMC	0,30	0,08-0,96	*0,049	0,50	0,15-1,55	0,232	0,88	0,25-3,02	0,833	1,16	0,41-3,31	0,781
- Aucune formation	0,38	0,07-2,00	0,249	0,37	0,08-1,57	0,183	0,91	0,01-6,38	0,929	NT	NT	NT
- Sites internet	0,33	0,09-1,20	0,092	0,75	0,22-2,72	0,654	0,94	0,20-3,92	0,932	1,86	0,55-6,74	0,325
- Stages d'internat	0,98	0,21-4,98	0,985	0,94	0,21-4,58	0,932	1,91	0,31-12,0	0,478	0,94	0,21-4,11	0,939
- Enseignement	0,56	0,12-2,96	0,471	0,56	0,14-2,59	0,435	1,37	0,21-7,64	0,721	0,82	0,09-6,60	0,855
Connaissance de reco	2,09	0,51-10,4	0,329	1,63	0,47-6,43	0,455	$2,37.10^{-8}$	$2,68.10^{-246}$-$3,10.10^{31}$	0,992	0,72	0,12-4,06	0,712
Opinion												
- Favorable	NT	NT	NT	$2,85.10^{7}$	NT	0,991	NT	NT	NT	NT	NT	NT
- Neutre	0,43	0,13-1,40	0,154	$4,61.10^{7}$	NT	0,990	1,54	0,28-7,16	0,590	0,80	0,17-3,47	0,760
Efficacité												
- Oui	NT	NT	NT	1,25	0,05-18,9	0,875	$4,27.10^{7}$	7,85.10-^{302}-NA	0,997	NT	NT	NT
- Placébo	$1,28.10^{-8}$	NA-$9,38.10^{91}$	0,990	0,20	$3,26.10^{-3}$-6,53	0,385	1,03	$1,07.10^{-60}$-$1,18.10^{58}$	1,000	$2,00.10^{-7}$	NA-$6,20.10^{121}$	0,992

*PB : Probiotiques ; OR : Odds Ratio ; * p <0,05 ; NT : non testé*

8. 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 leurs 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 sont 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.

RESUME

Introduction : Le marché des probiotiques est en plein essor. Pourtant les preuves sur leur efficacité restent limitées à des souches et indications bien précises. Malgré des recommandations internationales récentes, il n'est pas toujours évident de faire une prescription de probiotiques fondée sur les preuves. L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des opinions, connaissances et prescriptions des médecins généralistes de Gironde sur les probiotiques en pédiatrie. **Matériel et Méthodes** : Entre avril et juin 2019, 268 médecins généralistes de Gironde ont répondu à un questionnaire informatisé comportant 28 items. **Résultats** : 59% des médecins participants avaient une opinion favorable des probiotiques et 79% considéraient qu'ils étaient efficaces dans la prise en charge du patient. 57% des médecins en prescrivaient régulièrement, le plus souvent en complément d'un autre traitement. Cependant, 60% déclaraient ne pas être à l'aise sur le sujet et 71% ressentaient un manque de formation. Seulement 12% avaient connaissance de recommandations. Cela se traduisait notamment par un faible taux de prescriptions uniquement conformes aux recommandations : 34% dans le traitement des coliques du nourrisson, 19% dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, 10% dans le traitement de la gastro-entérite aiguë et 5% dans le syndrome de l'intestin irritable. **Conclusion** : La prescription des probiotiques chez l'enfant est fréquente en médecine générale, mais ces résultats doivent encourager la formation des praticiens, afin de les guider dans le choix de la souche, de la posologie et de la durée, en fonction des données actuelles.

TITLE Current state of probiotic prescription for children by general practitioners of Gironde

ABSTRACT

Introduction: The probiotic market is booming, however evidence of their efficacy is limited to specific strains and indications. Despite recent international guidelines, it is not always easy to make evidence-based probiotic prescriptions. The objective of this study was to assess the opinion, knowledge and prescriptions of general practitioners of Gironde, France concerning probiotic use in children patients. **Methods**: Between April and June 2019, 268 general practitioners of Gironde answered a web-survey with 28 questions. **Results**: 59% of the doctors had a positive opinion towards probiotics and 79% considered they were effective in treating patients. 57% of doctors prescribed them regularly, most often in conjunction with another treatment. However, 60% declared not being at ease with the topic and 71% felt a lack of education. Lastly, only 12% mentioned having knowledge of guidelines. Hence a low rate of guideline conformity in prescriptions: 34% in treatment of infantile colic, 19% in the prevention of antibiotic associated diarrhea, 10% in the treatment of acute diarrhea and 5% in irritable bowel syndrome. **Conclusion**: Probiotics are frequently prescribed in primary care for children but these results must encourage physicians to learn best practices in order to guide their decision making in the choice of strain, dosage and duration according to current data.

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS-CLES : Probiotiques ; Microbiote intestinal ; Recommandations ; Pédiatrie ; Médecins Généralistes ; Gironde

U.F.R. des Sciences Médicales : Université de Bordeaux, 146 Léo Saignat, 33076 Bordeaux