



HAL
open science

Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées aux antibiotiques, étude de la souche *Saccharomyces Boulardii* , revue systématique de la littérature

Hajar Khali

► To cite this version:

Hajar Khali. Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées aux antibiotiques, étude de la souche *Saccharomyces Boulardii* , revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02923901

HAL Id: dumas-02923901

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02923901v1>

Submitted on 27 Aug 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.

Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées aux antibiotiques, étude de la souche *Saccharomyces Boulardii* , revue systématique de la littérature.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Mars 2020

Par Madame Hajar KHALI

Née le 16 septembre 1990 à Paris 04eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

| | |
|---|------------------|
| Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre | Président |
| Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard | Assesseur |
| Monsieur le MCU-MG CASANOVA Ludovic | Assesseur |
| Monsieur le Docteur DILLINGER Laurent | Directeur |

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | FAVRE Roger |
| | ALDIGHIERI René | | FIECHI Marius |
| | ALESSANDRINI Pierre | | FARNARIER Georges |
| | ALLIEZ Bernard | | FIGARELLA Jacques |
| | AQUARON Robert | | FONTES Michel |
| | ARGEME Maxime | | FRANCOIS Georges |
| | ASSADOURIAN Robert | | FUENTES Pierre |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | GABRIEL Bernard |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | GALINIER Louis |
| | AZORIN Jean-Michel | | GALLAIS Hervé |
| | BAILLE Yves | | GAMERRE Marc |
| | BARDOT Jacques | | GARCIN Michel |
| | BARDOT André | | GARNIER Jean-Marc |
| | BERARD Pierre | | GAUTHIER André |
| | BERGOIN Maurice | | GERARD Raymond |
| | BERNARD Dominique | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BERNARD Jean-Louis | | GIUDICELLI Roger |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BERTRAND Edmond | | GOUDARD Alain |
| | BISSET Jean-Pierre | | GOUIN François |
| | BLANC Bernard | | GRILLO Jean-Marie |
| | BLANC Jean-Louis | | GRISOLI François |
| | BOLLINI Gérard | | GROULIER Pierre |
| | BONGRAND Pierre | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BONNEAU Henri | | HASSOUN Jacques |
| | BONNOIT Jean | | HEIM Marc |
| | BORY Michel | | HOUEL Jean |
| | BOTTA Alain | | HUGUET Jean-François |
| | BOURGEADE Augustin | | JAQUET Philippe |
| | BOUVENOT Gilles | | JAMMES Yves |
| | BOUYALA Jean-Marie | | JOUVE Paulette |
| | BREMOND Georges | | JUHAN Claude |
| | BRICOT René | | JUIN Pierre |
| | BRUNET Christian | | KAPHAN Gérard |
| | BUREAU Henri | | KASBARIAN Michel |
| | CAMBOULIVES Jean | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CANNONI Maurice | | LACHARD Jean |
| | CARTOUZOU Guy | | LAFFARGUE Pierre |
| | CAU Pierre | | LAUGIER René |
| | CHABOT Jean-Michel | | LE TREUT Yves |
| | CHAMLIAN Albert | | LEVY Samuel |
| | CHARREL Michel | | LOUCHET Edmond |
| | CHAUVEL Patrick | | LOUIS René |
| | CHOUX Maurice | | LUCIANI Jean-Marie |
| | CIANFARANI François | | MAGALON Guy |
| | CLEMENT Robert | | MAGNAN Jacques |
| | COMBALBERT André | | MALLAN- MANCINI Josette |
| | CONTE-DEVOLX Bernard | | MALMEJAC Claude |
| | CORRIOL Jacques | | MARANINCHI Dominique |
| | COULANGE Christian | | MARTIN Claude |
| | DALMAS Henri | | MATTEI Jean François |
| | DE MICO Philippe | | MERCIER Claude |
| | DESSEIN Alain | | METGE Paul |
| | DELARQUE Alain | | MICHOTÉY Georges |
| | DEVIN Robert | | MILLET Yves |
| | DEVRED Philippe | | MIRANDA François |
| | DJIANE Pierre | | MONFORT Gérard |
| | DONNET Vincent | | MONGES André |
| | DUCASSOU Jacques | | MONGIN Maurice |
| | DUFOUR Michel | | MONTIES Jean-Raoul |
| | DUMON Henri | | NAZARIAN Serge |
| | ENJALBERT Alain | | NICOLI René |

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

- 1990**
MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)
- 1991**
MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGENDORFER (U.S.A.)
- 1992**
MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)
- 1994**
MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)
- 1995**
MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)
- 1997**
MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)
- 1998**
MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)
- 1999**
MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)
- 2000**
MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)
- 2001**
MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
- 2002**
MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)
- 2003**
M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDI (Grande Bretagne)
- 2004**
M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)
- 2005**
M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
- 2006**
M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
- 2007**
M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)
-

PROFESSEURS EMERITE

2008

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHINOT Olivier | GRIMAUD Jean-Charles |
| ALBANESE Jacques | CHOSSEGROS Cyrille | GROB Jean-Jacques |
| ALIMI Yves | <i>CLAVIERIE Jean-Michel Surnombre</i> | GUEDJ Eric |
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric | GUIEU Régis |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis | GUIS Sandrine |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine | GUYE Maxime |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier | GUYOT Laurent |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic | GUYSS Jean-Michel |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas | HABIB Gilbert |
| AUDOUIN Bertrand | CURVALE Georges | HARDWIGSEN Jean |
| AUQUIER Pascal | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AVIERINOS Jean-François | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i> |
| AZULAY Jean-Philippe | DANIEL Laurent | HOUVENAEGHEL Gilles |
| BAILLY Daniel | DARMON Patrice | JACQUIER Alexis |
| BARLESI Fabrice | D'ERCOLE Claude | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BARLIER-SETTI Anne | D'JOURNO Xavier | JOUVE Jean-Luc |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude | KAPLANSKI Gilles |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel | KARSENTY Gilles |
| BARTOLI Jean-Michel | DELPERO Jean-Robert | KERBAUL François |
| BARTOLI Michel | DENIS Danièle | KRAHN Martin |
| BARTOLOMEI Fabrice | DISDIER Patrick | LAFFORGUE Pierre |
| BASTIDE Cyrille | DODDOLI Christophe | LAGIER Jean-Christophe |
| BENSOUSSAN Laurent | DRANCOURT Michel | LAMBAUDIE Eric |
| BERBIS Philippe | DUBUS Jean-Christophe | LANCON Christophe |
| BERDAH Stéphane | DUFFAUD Florence | LA SCOLA Bernard |
| <i>BERLAND Yvon Surnombre</i> | DUFOUR Henry | LAUNAY Franck |
| BERNARD Jean-Paul | DURAND Jean-Marc | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| BEROUD Christophe | DUSSOL Bertrand | LE CORROLLER Thomas |
| BERTUCCI François | EUSEBIO Alexandre | LECHEVALLIER Eric |
| BLAISE Didier | FAKHRY Nicolas | LEGRE Régis |
| BLIN Olivier | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i> | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BLONDEL Benjamin | FELICIAN Olivier | LEONE Marc |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FENOLLAR Florence | LEONETTI Georges |
| BONELLO Laurent | FIGARELLA/BRANGER Dominique | LEPIDI Hubert |
| BONNET Jean-Louis | FLECHER Xavier | LEVY Nicolas |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i> | FOURNIER Pierre-Edouard | MACE Loïc |
| BOUBLI Léon | <i>FRANCES Yves Surnombre</i> | MAGNAN Pierre-Edouard |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane | MEGE Jean-Louis |
| BREGÉON Fabienne | GABERT Jean | MERROT Thierry |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc | MEYER/DUTOUR Anne |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad | MICHEL Fabrice |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean | MICHEL Gérard |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MICHEL Justin |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie | MICHELET Pierre |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick | MILH Mathieu |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René | MOAL Valérie |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | MONCLA Anne |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine | MOULIN Guy |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine | MOUTARDIER Vincent |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i> |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony | NAUDIN Jean |
| CHARREL Rémi | GORINCOUR Guillaume | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| <i>CHARPIN Denis Surnombre</i> | GRANEL/REY Brigitte | NICOLLAS Richard |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANVAL Philippe | OLIVE Daniel |
| CHIARONI Jacques | GREILLIER Laurent | OUAFIK L'Houcine |

| | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCHE Pierre-Hugues | THOMAS Pascal |
| PANUEL Michel | ROCH Antoine | THUNY Franck |
| PAPAZIAN Laurent | ROCHWERGER Richard | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| PAROLA Philippe | ROLL Patrice | TRIGLIA Jean-Michel |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique | TROPIANO Patrick |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal | TSIMARATOS Michel |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean | TURRINI Olivier |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien | VALERO René |
| PETIT Philippe | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PHAM Thao | SARLES Jacques | VELLY Lionel |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SARLES/PHILIP Nicole | VEY Norbert |
| PIQUET Philippe | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIDAL Vincent |
| PIRRO Nicolas | SCAVARDA Didier | VIENS Patrice |
| POINSO François | SCHLEINITZ Nicolas | VILLANI Patrick |
| RACCAH Denis | SEBAG Frédéric | VITON Jean-Michel |
| RANQUE Stéphane | SEITZ Jean-François | VITTON Véronique |
| RAOULT Didier | SIELEZNEFF Igor | VIEHWEGER Heide Elke |
| REGIS Jean | SIMON Nicolas | VIVIER Eric |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | STEIN Andréas | XERRI Luc |
| REYNAUD Rachel | TAIEB David | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | THIRION Xavier | |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

| | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>) | EBBO Mikaël | NGUYEN PHONG Karine |
| HERFI Sarah | FABRE Alexandre | NINOVE Laetitia |
| ANGELAKIS Emmanouïl (<i>dispo oct 2018</i>) | FAURE Alice | NOUGAIREDE Antoine |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | FOLETTI Jean- Marc | OLLIVIER Matthieu |
| BARTHELEMY Pierre | FOUILLOUX Virginie | OVAERT Caroline |
| BEGE Thierry | FROMNOT Julien | PAULMYER/LACROIX Odile |
| BELIARD Sophie | GASTALDI Marguerite | PESENTI Sébastien |
| BERBIS Julie | GELSI/BOYER Véronique | RESSEGUIER Noémie |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis | GIUSIANO Bernard | REY Marc |
| BERTRAND Baptiste | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | ROBERT Philippe |
| BEYER-BERJOT Laura | GONZALEZ Jean-Michel | SABATIER Renaud |
| BIRNBAUM David | GOURIET Frédérique | SARI-MINODIER Irène |
| BONINI Francesca | GRAILLON Thomas | SAVEANU Alexandru |
| BOUCRAUT Joseph | GRISOLI Dominique | SECQ Véronique |
| BOULAMERY Audrey | GUERIN Carole | SUCHON Pierre |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | TABOURET Emeline |
| BUFFAT Christophe | GUIDON Catherine | TOGA Caroline |
| CAMILLERI Serge | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOGA Isabelle |
| CARRON Romain | HRAIECH Sami | TOMASINI Pascale |
| CASSAGNE Carole | KASPI-PEZZOLI Elise | TOSELLO Barthélémy |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | TROUSSE Delphine |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VELY Frédéric |
| CUNY Thomas | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | VION-DURY Jean |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| DALES Jean-Philippe | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DAUMAS Aurélie | LOOSVELD Marie | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | MANCINI Julien | |
| DELLIAUX Stéphane | MARY Charles | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MASCAUX Céline | |
| DEVILLIER Raynier | MAUES DE PAULA André | |
| DUBOURG Grégory | MILLION Matthieu | |
| DUFOUR Jean-Charles | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

| | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad | DEGIOANNI/SALLE Anna | RUEL Jérôme |
| BARBACARU/PERLES T. A. | DESNUES Benoît | THOLLON Lionel |
| BERLAND/BENHAIM Caroline | MARANINCHI Marie | THIRION Sylvie |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | VERNA Emeline |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

| ANATOMIE 4201 | ANTHROPOLOGIE 20 |
|---|--|
| <p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p> | <p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p> |
| ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203 | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501 |
| <p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAJES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)</p> | <p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p> |
| ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801 | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401 |
| <p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>GUIDON Catherine (MCU-PH)</p> | <p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p> |
| ANGLAIS 11 | BIOLOGIE CELLULAIRE 4403 |
| <p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p> | <p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p> |
| BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405 | |
| <p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p> | |
| BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301 | CARDIOLOGIE 5102 |
| <p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)</p> | <p>AVIERINOS Jean-Francois (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p> |
| BIostatistiques, Informatique Médicale ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604 | CHIRURGIE DIGESTIVE 5202 |
| <p><i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p> | <p>BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Igor (PU-PH)</p> <p>BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)</p> |
| | CHIRURGIE GENERALE 5302 |
| | <p>DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)</p> |

| | |
|--|---|
| CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002 | GUERIN Carole (MCU PH) |
| ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH) | CHIRURGIE INFANTILE 5402 |
| OLLIVIER Matthieu (MCU-PH) | GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERRROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH) |
| CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 |
| BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony (PU-PH) HOUVENAEGHHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH) | CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH) |
| SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH) | FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH) |
| CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103 | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004 |
| COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH) | CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH) |
| FOUJILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH) | BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH) |
| CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104 | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201 |
| ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH) | BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH) |
| HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202 | GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH) |
| LEPIDI Hubert (PU-PH) | GENETIQUE 4704 |
| <i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH) | BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH) |
| DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003 | NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH) |
| BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH) | DUSI |
| COLSON Sébastien (MCF) | ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404 |
| BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403 |
| EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601 | AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH) |
| AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH) | |
| BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH) | |
| MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG) | |

| IMMUNOLOGIE 4703 | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701 |
|---|---|
| <p>KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)</p> <p>FERON François (PR) (69ème section)</p> <p>BOUCAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)</p> <p>BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)</p> | <p>BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)</p> <p>DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)</p> <p>POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)</p> |
| | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603 |
| MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503 | <p>BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)</p> <p>TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)</p> <p>BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)</p> |
| <p>BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)</p> <p>MILLION Matthieu (MCU-PH)</p> | |
| MEDECINE D'URGENCE 4805 | |
| <p>KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)</p> | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905 |
| MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301 | <p>BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)</p> |
| <p>BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)</p> <p>EBBO Mikael (MCU-PH)</p> <p>GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)</p> <p>ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)</p> <p>BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)</p> | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602 |
| | <p>LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)</p> <p>BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)</p> |
| | NEPHROLOGIE 5203 |
| | <p><i>BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre</i> BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)</p> |
| NUTRITION 4404 | NEUROCHIRURGIE 4902 |
| <p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)</p> <p><i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p> | <p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)</p> |
| ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE) | NEUROLOGIE 4901 |
| <p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p> | <p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)</p> |

| | |
|---|---|
| <p align="center">OPHTALMOLOGIE 5502</p> <p>DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i></p> | <p align="center">PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</p> <p>DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)</p> |
| <p align="center">OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</p> <p>DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)</p> | <p align="center">PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</p> <p>BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)</p> |
| <p align="center">PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</p> <p>RANQUE Stéphane (PU-PH)</p> <p>CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)</p> | <p align="center">PHILOSOPHIE 17</p> <p>LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)</p> |
| <p align="center">PEDIATRIE 5401</p> <p>ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)</p> <p>COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)</p> | <p align="center">PHYSIOLOGIE 4402</p> <p>BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)</p> <p>BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (<i>disponibilité</i>) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)</p> |
| <p align="center">PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903</p> <p>BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)</p> | <p>RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)</p> |
| <p align="center">PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16</p> | |
| <p>AGHABABIAN Valérie (PR)</p> | <p align="center">PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101</p> |
| <p align="center">RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302</p> <p>BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)</p> | <p>ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)</p> <p>MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)</p> |
| <p align="center">REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802</p> <p>GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)</p> <p>HRAIECH Sami (MCU-PH)</p> | <p align="center">THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804</p> <p>AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)</p> <p>DAUMAS Aurélie (MCU-PH)</p> |
| <p align="center">RHUMATOLOGIE 5001</p> <p>GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)</p> | <p align="center">UROLOGIE 5204</p> <p>BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)</p> |

Remerciements

A mon directeur, Mr Dillinger Laurent pour m'avoir fait l'honneur de diriger et d'encadrer ma thèse.

A mon président de jury, Mr Ambrosi Pierre-Jacques, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité et votre aide qui ont permis à son aboutissement.

Aux autres membres du jury, Mr Fournier Pierre-Édouard et Mr Casanova Ludovic, pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury.

Veillez recevoir les remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt que vous portez au sujet de ma thèse.

A mes cinq amies et sœurs de cœur avec qui j'ai partagé toutes ces études et qui sont toujours là aujourd'hui. Merci pour votre aide, vos conseils et votre soutien.

A Houria mon amie de toujours qui m'a accompagné tout au long de ce travail.

A Saadia qui a toujours été d'une bonne écoute et très encourageante.

A tous mes maîtres de stages et équipes soignantes.

A mon mari qui a été mon second et m'a accompagné tout au long de ce périple. Tu as été ma béquille et je t'en remercie.

A mes deux enfants, continuez de me faire sourire chaque jour, je vous aime.

Je vous suis sincèrement reconnaissante.

Table des matières

| | |
|---|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 21 |
| INTRODUCTION | 22 |
| OBJECTIF DE L'ÉTUDE | 24 |
| MATERIEL ET METHODES | 24 |
| A/ Protocole | 24 |
| B/ Définition de la question de recherche | 24 |
| C/ Critères d'éligibilité | 24 |
| 1) Critère d'inclusion | 24 |
| 2) Critère d'exclusion..... | 26 |
| D/ Stratégie de recherche | 26 |
| 1) Méthode de recherche | 26 |
| a) Recherche de mots clés | 27 |
| b) Équations de recherche | 29 |
| 2) Sélection des études | 30 |
| 3) Extraction des données | 30 |
| 4) Évaluation de la qualité méthodologique | 30 |
| 5) Synthèse des données | 31 |
| 6) Analyse complémentaire..... | 31 |
| RESULTATS | 31 |
| A / Description des études | 31 |
| 1) Sélection des articles | 31 |
| 2) Caractéristiques des études incluses | 35 |
| a) Type d'études | 35 |
| b) Participants et population..... | 36 |
| c) Antibiotiques..... | 37 |
| d) Posologie d'administration de <i>Saccharomyces boulardii</i> | 37 |
| e) Définition de la DAA | 38 |

| | |
|--|--------|
| f) Événements indésirables | 38 |
| B/ Risque de biais des études incluses | 40 |
| C/ Comparaisons issues des essais cliniques inclus | 43 |
| 1) Critère de jugement principal : incidence de la DAA dans tous les essais..... | 43 |
| a) Incidence de la DAA au sein de la population adulte hospitalisée..... | 46 |
| b) Incidence de la DAA au sein de la population pédiatrique..... | 47 |
| c) Incidence de la DAA au sein des patients traités pour l'éradication <i>Helicobacter pylori</i> | 48 |
| 2) Critère de jugement secondaire : incidence de la diarrhée à <i>Clostridium</i> difficile..... | 49 |
| 3) Incidence des événements indésirables | 51 |
| DISCUSSION..... | 54 |
| A/ Synthèse..... | 54 |
| 1) A propos de l'incidence de la DAA..... | 54 |
| 2) A propos de l'incidence de la survenue de la diarrhée à <i>Clostridium</i> Difficile. | 55 |
| 3) A propos de la survenue d'événements indésirables..... | 55 |
| 4) A propos de la posologie de <i>Saccharomyces boulardii</i> | 56 |
| B/ Forces et limites | 56 |
| 1) Limites et risques de biais des essais inclus | 56 |
| 2) Limites et points forts de la revue..... | 58 |
| C/ Comparaison avec la littérature et perspectives..... | 59 |
| CONCLUSION..... | 62 |
| ANNEXES..... | 63 |
| CHECK LIST PRISMA | 105 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 107 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 110 |

Table des figures :

| | |
|--|----|
| <u>Figure 1</u> : Mots clés par catégorie..... | 28 |
| <u>Figure 2</u> : Bases de données utilisées et équations de recherche..... | 29 |
| <u>Figure 3</u> : Diagramme de flux (flow chart) | 32 |
| <u>Figure 4</u> : Caractéristiques des articles exclus..... | 34 |
| <u>Figure 5</u> : Tableau des caractéristiques des essais inclus (chronologie de publication inversée) | 39 |
| <u>Figure 6</u> : Récapitulatif du score Jadad modifié de tous les essais inclus..... | 41 |
| | |
| <u>Figure 7</u> : Diagramme du score Jadad modifié des essais inclus..... | 42 |
| | |
| <u>Figure 8</u> : Forest plot des onze essais contrôlés randomisés..... | 44 |
| | |
| <u>Figure 9</u> : Données statistiques des essais inclus..... | 45 |
| <u>Figure 10</u> : Tableau des caractéristiques de l'incidence de la diarrhée à Clostridium difficile | 50 |
| <u>Figure 11</u> : Tableau des effets indésirables..... | 52 |

Table des annexes :

| | |
|---|----|
| <u>Annexe 1</u> : Équations de recherche testées..... | 63 |
| | |
| <u>Annexe 2</u> : Grille d'extraction PICO | 65 |
| | |
| <u>Annexe 3</u> : Échelle Jadad modifiée..... | 66 |
| | |
| <u>Annexe 4</u> : Tableaux d'extraction de données PICO et tableau de biais de chaque essai clinique inclus (chronologie de publication inversée) | 67 |

« C'est sûrement une sérieuse insuffisance de notre profession de ne pas avoir mis en place, par spécialité ou sous-spécialité, des synthèses critiques régulièrement mises à jour, de tous les essais contrôlés randomisés pertinents. »

Archibald Cochrane, 1979

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CD : Clostridium Difficile

DAA : diarrhée aux antibiotiques

ECR : Essai clinique randomisé

EI : Effet indésirable

EIG : Effet indésirable grave

HP : Helicobacter Pylori

IC : Intervalle de confiance

IV : Intraveineux

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MeSH: *Medical Subject Headings*

PICOS: *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design*

PRISMA: *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*

RR : risque relatif

SB : Saccharomyces boulardii

SNG : sonde nasogastrique

SRO : soluté de réhydratation orale

INTRODUCTION

La diarrhée aux antibiotiques (DAA) est définie comme une diarrhée survenant de manière concomitante à la prise d'antibiotiques et qui ne peut être expliquée par un autre processus.

La DAA est une complication couramment observée en pratique médicale ; elle peut toucher jusqu'à un tiers des patients traités par des antibiotiques (1).

Elle se manifeste comme une inflammation aiguë de la muqueuse intestinale causée par l'administration d'antibiotiques (2).

Par ailleurs, elle peut aussi se traduire par une réaction à distance de la prise d'antibiotiques, et survenir jusqu'à plusieurs mois après leur administration (3).

Tous les antibiotiques peuvent causer des diarrhées, qu'ils soient prescrits sous forme systémique ou intraveineuse (IV).

Devant l'abondance de la prescription d'antibiotiques dans notre pratique courante, la prise en charge des diarrhées associées aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique majeur notamment en milieu de soins primaires.

Les probiotiques, quant à eux, sont des « micro-organismes vivants » qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (4).

Ainsi, l'utilisation des probiotiques repose sur l'hypothèse que la DAA est causée par une dysbiose du microbiote intestinal déclenchée par l'utilisation des antibiotiques. En effet, ils aident à restaurer la flore intestinale altérée, améliorent la réponse immunitaire et l'élimination des agents pathogènes (5).

Des études ont d'ailleurs montré leur efficacité dans la prévention et/ou le traitement des diarrhées justifiant leur insertion dans l'arsenal thérapeutique (6).

Chez l'homme, *Saccharomyces boulardii*, une levure non pathogène, est l'un des probiotiques les plus couramment utilisés et étudiés (7).

Cette souche a beaucoup été étudiée dans différents contextes autres que la DAA. De nombreuses études réalisées, notamment ces dernières années, ont d'ailleurs montré sa probable efficacité dans la prévention de la DAA.

À ce propos, la plus récente méta-analyse en date de 2015 comptant 21 essais contrôlés randomisés (36) a mis en lumière que l'administration de la souche *Saccharomyces boulardii* en association à des antibiotiques, par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention, réduit assurément le risque de DAA chez les adultes et les enfants sous antibiothérapie, et ce, peu importe l'indication (8).

En France, la souche *Sacchromyces boulardii* qui est commercialisée seule sous forme lyophilisée sous le nom d'Ultra-levure, est actuellement indiquée exclusivement dans le traitement symptomatique d'appoint des diarrhées en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.

La dernière commission de transparence de l'HAS de 2005, ayant pour objet l'étude de cette souche (9), a inclus quatorze études comparatives versus placebo ou comparateur actif. Parmi ces études, seules quatre traitaient de la DAA. On en concluait alors qu'elles démontraient une efficacité modérée de cette souche de probiotique dans la réduction de la durée de la diarrhée.

Enfin, il en a été conclu également un manque d'études menées chez des groupes définis d'enfants ou d'adultes permettant la rédaction de recommandation de traitement notamment dans la DAA.

En raison de l'importance clinique croissante de la DAA et des données encourageantes des dernières études réalisées, bien qu'encore discutées, notamment en France depuis la dernière commission de transparence de 2005, il paraît pertinent d'effectuer une revue systématique de la littérature en y incluant les études les plus récentes.

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de l'étude est donc d'évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de la souche *Saccharomyces boulardii* dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques au sein de tout type de population.

MATERIEL ET METHODES

A) Protocole

Cette revue systématique de littérature a été réalisée en adéquation avec les critères internationaux PRISMA de 2009 (10) issus du *Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions* (11).

Le travail est réalisé par un seul chercheur, l'auteure de cette thèse.

B) Définition de la question de recherche

À partir d'un état des lieux quant à l'efficacité de la souche *Saccharomyces boulardii* dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques, il s'agira d'évaluer si la souche probiotique *Saccharomyces boulardii* a prouvé son efficacité et son innocuité dans la prévention des diarrhées aiguës au décours et suite à la prise d'antibiotiques.

C) Critères d'éligibilité

1) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion définis dans cette étude respectaient le schéma PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design*) (12) :

- Type de participants :

Les patients inclus étaient des adultes, des enfants ainsi que des personnes âgées, ayant reçus des antibiotiques pour une raison quelconque y compris pour une trithérapie d'éradication à Helicobacter pylori.

- Type d'intervention et de comparateurs :

Les études incluses étaient celles comparant la souche Saccharomyces boulardii à un placebo ou à l'absence de traitement pour la prévention de la DAA.

Les patients des groupes expérimentaux ont reçu en plus de l'antibiothérapie la levure Saccharomyces boulardii, à des posologies et sur une durée variée, en fonction des études.

- Type de résultats :

Le principal critère de jugement recherché était la mesure de l'incidence de la DAA (tel que défini par chaque auteur de l'étude).

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- L'incidence de la diarrhée à Clostridium difficile
- Les événements indésirables.

- Types d'étude :

Les articles inclus étaient uniquement les essais contrôlés randomisés.

Les revues systématiques de la littérature et les méta analyses n'étaient pas incluses mais ont cependant servi de comparaison pour la discussion de l'étude.

Les études rétrospectives ou non randomisées, les études descriptives, les articles de discussion, les enquêtes, les guides et les avis d'expert n'étaient pas inclus.

Les articles éligibles devaient être en langue anglaise ou française.

Aucune limite de date n'était fixée pour la recherche.

2) Critères d'exclusion

Les critères exclus de l'analyse étaient :

- Les études portant sur d'autres souches que la levure *Saccharomyces boulardii*.
- Les études portant uniquement sur la prévention de *Saccharomyces boulardii* dans les diarrhées à *Clostridium difficile*.
- Les études portant sur les diarrhées d'origine infectieuse et les diarrhées aiguës.
- L'évaluation de l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans la trithérapie d'éradication à *Helicobacter pylori* uniquement.

D) Stratégie de recherche

1) Méthode de recherche

La recherche électronique a été réalisée initialement, à l'aide d'un documentaliste entre l'origine des bases de données et le 17/01/2020.

Les bases de données suivantes ont été interrogées : MEDLINE et CENTRAL (interface de recherche de Cochrane Library).

Une équation de recherche a été élaborée en y incluant un maximum de terme MeSH à partir de mots clés définis au préalable.

Suite à cela, l'équation de recherche sélectionnée était celle nous paraissant la plus adaptée pour chaque base de données.

Une recherche de la littérature grise a également été effectuée par exploration des base de données LISSA et SUDOC (13).

Pour celles-ci, les mots clés utilisés étaient : *Saccharomyces boulardii*, *antibiotiques* et *diarrhée*.

Les critères d'inclusion ont été les mêmes que ceux cités précédemment.

L'interface Google Scholar a aussi été brièvement explorée mais n'a pas été retenue pour la recherche d'articles car elle contenait principalement des doublons ou des articles ne correspondant pas aux critères d'inclusion.

a) Recherche de mots clés

Pour établir l'équation de recherche, des mots clés ont été regroupés par catégorie.

Les termes utilisés sont les traductions anglaises des mots français pour désigner :

1. Probiotique, *Saccharomyces boulardii*, levure.
2. Antibiotiques.
3. Diarrhée, diarrhée aux antibiotiques.
4. Prévention.
5. Posologie, réponse à la dose.
6. Efficacité.
7. Essai randomisé.

La figure 1 ci-dessous regroupe les mots clés par catégorie.

Les mots apparaissant en rouge ont été utilisés dans l'équation de recherche retenue.

Figure 1 : Mots clés par catégorie

| Catégories | Mots Clés | Traduction(s) anglaise(s) | Terme(s) MeSH | Déclinaison(s) possible(s) du terme MeSH | |
|------------|-----------------------------------|---|--|--|--|
| 1 | Probiotique(s) | Probiotic | Probiotic, probiotics | probiotics/therapeutic use | probiotics/administration and dosage |
| | Saccharomyces boulardii | Saccharomyces boulardii | | | |
| | Levure | Yeast | Yeasts | | |
| 2 | Antibiotiques | Antibiotics, antibacterials agents | Antibiotics, antibacterials agents | Agents, antibacterial | antibacterial agents/administration and dosage |
| 3 | Diarrhée | Diarrhea | Diarrhea | diarrhea/prevention and controls | |
| | Diarrhée aux antibiotiques | Antibiotic associated diarrhea | Antibacterial agents/adverse effect, diarrhea/drug therapy | Diarrhea/chemically induced | |
| 4 | Prévention | Preventive medicine, prevention | Preventive medicine | Prevention and control | |
| 5 | Posologie | Dosage | Administration and dosage | Drug dosage calculation | |
| | Réponse à la dose | Dose response | Dose-response relationship, drug | Drug dose response relationship | Dose response efficacy |
| 6 | Efficacité | Efficiency, effectiveness, efficacy, leverage, forcefulness | Efficiency | Efficiency, administrative | Administrative efficiency |
| 7 | Essai randomisé | Randomized trial | Randomized, clinical trial | | |

b) Équations de recherche

La figure 2 ci-dessous montre les équations de recherche utilisées pour les deux bases de données.

Figure 2 : Bases de données utilisées et équations de recherche

| BASES DE DONNÉES | EQUATION DE RECHERCHE |
|-------------------------|--|
| PubMed | ((probiotics [MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics [MeSH Terms]) OR (antibacterial agents [MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) N= 387 |
| Cochrane | Saccharomyces boulardii AND antibiotics* associated diarrhea AND randomized N=24 |

Les mots clés désignant *efficacité, posologie, réponse à la dose, prévention* et *essais randomisés* n'ont finalement pas été inclus dans les équations de recherche car ils étaient trop sélectifs et renaient donc un nombre insuffisant d'articles.

Plusieurs équations de recherche ont été testées (cf. annexe 1). Celle qui a été finalement retenue offrait le plus grand nombre d'articles correspondant à la problématique.

2) Sélection des études

Tout d'abord, une lecture des titres et des résumés a permis d'effectuer un premier tri.

Ensuite, une lecture intégrale des articles précédemment sélectionnés a permis d'inclure définitivement les essais éligibles à l'étude. Pour ce faire, deux tableaux ont été élaborés :

- Le tableau des caractéristiques des essais exclus (cf. figure 4).
- Le tableau des caractéristiques des essais inclus (cf. figure 5).

Les références des différents articles ont été importées dans le logiciel bibliographique Zotero afin de les organiser et d'éviter les doublons. Ces derniers ont été exclus avant l'extraction des données.

3) Extraction des données

Suite à la sélection des articles, on procède à l'extraction des données.

Pour chaque essai randomisé inclus, une grille d'extraction PICO (cf. annexe 2) a été élaborée au préalable et complétée à l'aide de l'outil CONSORT 2010 (14).

Les données ont ensuite été extraites et synthétisées au sein de cette grille (cf. annexe 4).

4) Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation du risque de biais a été réalisée pour chaque étude incluse, à l'aide de l'échelle Jadad modifiée (annexe 4) (15).

Les scores varient de 0 à 8. Un score élevé indiquant une meilleure qualité de l'étude.

Un article est considéré comme ayant un risque de biais :

- Faible, si son score est supérieur à 5,
- Incertain, si son score est égal à 5,
- Fort, si son score est inférieur à 4.

5) Synthèse des données

Les grilles d'extraction PICO ont permis de synthétiser, au sein de tableaux, les principales données des essais inclus (cf. annexe 4).

En outre, un tableau des caractéristiques des essais a également été intégré.

Les données recueillies pour le critère de jugement principal ont été représentées sous la forme d'un « Forest plot ».

6) Analyse complémentaire

Aucune analyse complémentaire n'a été réalisée.

RESULTATS

A) Description des études

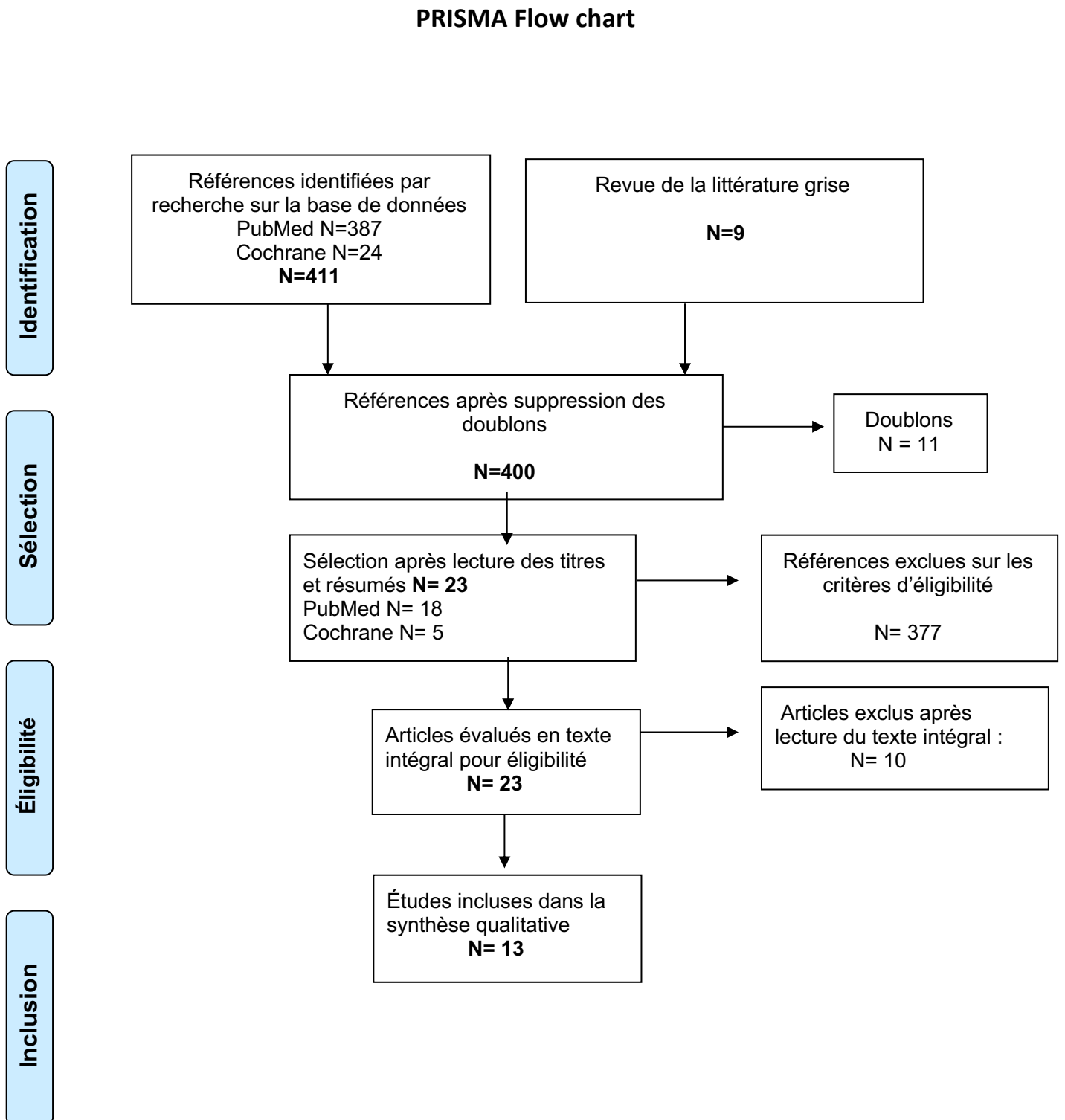
1) Sélection des articles

Un total de 411 articles a été obtenu par l'interrogation des deux bases de données.

La recherche de la littérature grise a abouti sur 9 articles (7 au sein de LiSSa et 2 au sein du Sudoc). Cependant, aucun d'entre eux n'a été retenu car ils ne correspondaient pas aux critères d'inclusion prédéfinis.

Les étapes de la sélection des articles ont été représentés par l'arbre décisionnel (flow chart) ci-dessous :

Figure 3 : Diagramme de flux (flow chart)



Modèle pris du guide pour la réalisation d'une revue systématique (16).

Après l'exclusion des 11 doublons, nous avons analysé 400 articles.

Parmi ceux-ci, 23 ont été inclus initialement sur la lecture seule des titres et des abstracts. Les articles ont été exclus quant à eux pour les raisons suivantes :

- Souche étudiée autre que *Saccharomyces boulardii*.
- Aucune mention de la DAA.
- Efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* seule.
- L'étude portait sur l'évaluation de la DAA par des pluri-espèces de souche de probiotique.
- Étude de la souche *Saccharomyces boulardii* dans les diarrhées aiguës et les diarrhées d'origine infectieuses.

Après la lecture intégrale de ces 23 articles, seulement 13 articles ont été finalement considérés comme éligible à l'inclusion dans l'étude.

Les caractéristiques ainsi que le motif d'exclusion des dix articles exclus ont été synthétisés dans le tableau ci-dessous :

Figure 4 : Caractéristiques des articles exclus

| Titre/Auteur/Année | Motif(s) d'exclusion |
|---|--|
| <p>A prospective control study of <i>Saccharomyces boulardii</i> in prevention of antibiotic-associated diarrhea in the older inpatients. Zhang,2017</p> | <p>Article en chinois</p> |
| <p>A multicenter randomized controlled study of <i>Saccharomyces boulardii</i> in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. Zhonghua,2017</p> | <p>Article en chinois</p> |
| <p>Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea with <i>Prolardii</i> (PAADI) Foucart, 2017</p> | <p>> Étude non terminée</p> |
| <p>Prospective randomized controlled study on the effects of <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. Kabbani, 2017</p> | <p>Aucune évaluation décrite de la DAA</p> |
| <p>The efficacy and safety of adding the probiotic <i>Saccharomyces boulardii</i> to standard triple therapy for eradication of <i>H.Pylori</i>: a randomized controlled trial. Zojaji ,2013</p> | <p>> Évaluation uniquement de l'efficacité de <i>Saccharomyces boulardii</i> pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i>. > Aucune évaluation décrite de la DAA</p> |
| <p>Efficacy of <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM-I 457 in preventing antibiotic-associated diarrhea in infants – a multi-center randomized controlled clinical trial. Chaomin, 2012</p> | <p>Étude non terminée</p> |
| <p>Effect of probiotic <i>Saccharomyces boulardii</i> on prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment. Bravo, 2008</p> | <p>Article en intégralité en espagnol</p> |
| <p>Probiotics as prophylactic agents against antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. Stein GY, 2007</p> | <p>Article en Hébreu</p> |
| <p>Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. Jirapiniyo, 2002</p> | <p>Article non disponible en intégralité</p> |
| <p>Prevention of antibiotic-associated diarrhea by <i>Saccharomyces boulardii</i>: a prospective study. Hotz ,1990</p> | <p>Article non disponible en intégralité</p> |

Parmi ces articles :

- Quatre n'étaient pas disponibles en anglais ou en français.
- Deux articles étaient indisponibles en texte intégrale.
- Deux essais n'ont pas été achevés.
- Deux essais n'incluaient pas dans leurs résultats l'évaluation de la DAA.

2) Caractéristiques des études incluses

Les détails de l'extraction de données de chaque essai sont disponibles en annexe avec le tableau de calcul du score Jadad modifié correspondant à l'essai évalué (annexe 4).

a) Type d'études

Toutes les études incluses étaient des essais randomisés contrôlés contre placebo ou sans traitement.

Les treize essais inclus dans cette revue systématique ont été publiés entre 1989 et 2019 dont sept essais ont été réalisés après 2005.

Parmi les essais :

- 2 étaient menés aux États-Unis.
- 4 en Turquie.
- 2 en Asie : Corée et Chine.
- 5 en Europe : Italie, Pologne, Royaume-Uni et Allemagne.

Quatre études parmi les treize étaient multicentriques (17)(18)(19)(20).

Neuf études étaient contrôlées par placebo (17)(18)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26).

Dans trois autres études, il n'y a eu aucune intervention dans le groupe témoin hormis la prise de l'antibiothérapie ou la trithérapie à HP seule (19)(27)(28).

Une seule étude a comparé *Saccharomyces boulardii* à la trithérapie seule et au sulforaphane trouvé dans les extraits de brocoli (27).

b) Participants et population

Les treize essais cliniques ont enrôlé un total de 3514 patients, avec une taille d'échantillon variant de 43 à 477 patients.

Les calculs de taille d'échantillon n'étaient disponibles que dans 6 essais (17)(18)(21)(22)(24)(29).

Parmi les essais inclus :

- 5 essais ont été réalisés au sein d'une population adulte hospitalisée (17)(20)(21)(23)(26)
- 4 essais ont été réalisés chez des patients recevant une trithérapie pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* comprenant un inhibiteur de la pompe à protons et deux antibiotiques (19)(22)(24)(27).

Un seul parmi ces essais a été réalisé avec des patients infectés par *Helicobacter pylori* dont l'éradication était le principal critère de jugement (27). Cependant, la prévention des événements indésirables comme la DAA a été décrite en tant que critère de jugement secondaire.

- 3 essais ont été réalisés chez l'enfant (18)(28)(29).
- 1 seul essai a été réalisé au sein d'une population hospitalisée âgée de plus de 65 ans (25).

c) Antibiotiques

Les patients ont été traités avec des antibiotiques systémiques ou en intraveineux pour diverses indications cliniques. Parmi celles-ci :

- L'éradication de l'*Helicobacter pylori* avec une combinaison de clarithromycine et d'amoxicilline (19)(22)(27).
- Une étude pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* a reçu une combinaison de clarithromycine et de tinidazole (24).
- Deux études ont signalé l'utilisation unique d'antibiotique de type bêta-lactamines (20)(28).
- Les autres études incluaient plusieurs classes d'antibiotiques confondues ou n'étaient pas spécifiées.

Hormis l'infection à *Helicobacter pylori*, les indications les plus courantes pour le traitement avec des antibiotiques étaient les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et les infections ORL.

D'autres études, en revanche, n'ont pas précisé leurs indications de traitement.

Trois études ont évalué la survenue de DAA par la prise d'une antibiothérapie IV(18)(21)(29).

d) Posologie d'administration de *Saccharomyces boulardii*

La posologie quotidienne de *Saccharomyces boulardii* utilisée variait en fonction des études de 226 mg à 1000 mg par jour :

- 5 études ont utilisé *Saccharomyces boulardii* à la posologie de 1 gramme par jour (19)(20)(22)(26)(27).
- 6 études ont utilisé *Saccharomyces boulardii* à la posologie de 500 mg par jour (17)(18)(21)(23)(24)(29).
- 1 seule étude a utilisé SB à la posologie de 226 mg par jour (25).
- 1 essai n'a pas précisé la posologie utilisée (28).

e) Définition de la DAA

La définition de la diarrhée la plus couramment utilisée, était la présence d'au moins trois selles molles (ou aqueuses) pendant au moins deux jours. (Cf. figure 5).

Quatre essais n'avaient pas de définition précise de la DAA (22)(23)(24)(27).

Il y avait également une grande différence dans la durée de suivi de la DAA, qui variait de 1 à 12 semaines après l'arrêt du traitement antibiotique.

Deux études n'ont pas précisé la durée de suivi de la DAA (27)(28).

Une seule étude a évalué l'efficacité de la DAA par *Saccharomyces boulardii* uniquement pendant la prise de l'antibiothérapie (25).

La DAA était définie comme une diarrhée causée par le *Clostridium difficile* lorsque la recherche de toxines A et B dans les selles revenait positive.

f) Évènements indésirables

La définition des événements indésirables variait en fonction des études.

Les données concernant les effets indésirables liés à *Saccharomyces boulardii* n'étaient pas disponibles dans deux essais(23)(28). Aucune description des EI n'a été réalisée.

Sept études ont signalé la survenue d'EI liés au traitement(17) (19) (20) (21) (22) (24) (27), dont deux essais (20)(24) ont évalué les EI à partir d'un questionnaire rempli par les patients.

Quatre essais ont discuté de la survenue des EI mais ne les ont pas décrits (18)(25)(26) (29).

Les caractéristiques des essais cliniques inclus ont été synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Figure 5 : Tableau des caractéristiques des essais inclus (chronologie de publication inversée)

| Auteur, Année | Population | Nombre de participants | Type d'étude | Dose quotidienne S.boulevardii en mg / j | Durée de l'intervention | Suivi DAA (semaines) | Définition de la DAA |
|----------------------|---|---------------------------------------|----------------------------------|--|--|----------------------|--|
| Chang 2019 (27) | Helicobacter Pylori + | 217 inclus 183 ont terminé l'étude | Ouvert | 1000 mg / j | pendant la durée de la trithérapie 7 jours | pas de suivi | non précisé |
| Erhardt, 2015 (17) | Adultes hospitalisés | 477 inclus | Double aveugle Multicentrique | 500 mg / j | Toute la durée de l'antibiothérapie jusqu'à 7 jours après | 6 semaines | > 3 selles molles ou aqueuses par jour pendant au moins 2 jours |
| Shan, 2013 (28) | patients hospitalisés population pédiatrique | 333 inclus 283 ont terminé l'étude | Ouvert | 500 mg / j | Toute la durée de l'antibiothérapie | 2 semaines | ≥ 3 selles molles ou aqueuses par jour pendant au moins 2 jours |
| Pozzoni, 2012 (21) | patients hospitalisés > 50 ans | 275 inclus 204 ont terminé l'étude | Double aveugle | 500 mg / j | 48h après le début de l'antibiothérapie jusqu'à 7 jours après | 12 semaines | > 3 selles liquides par jour pendant au moins 2 jours ou au moins 5 passages en 48 h |
| Cindoruk, 2007 (22) | Helicobacter Pylori + | 124 inclus | Ouvert | 1000 mg / j | 2 semaines | 6 semaines | non précisé |
| Can, 2006 (23) | Adultes hospitalisés 25-50 ans | 151 inclus | Double aveugle | 500 mg / j | 48h après début l'antibiothérapie jusqu'à la fin | 4 semaines | non précisé |
| Kotowska, 2005 (18) | population pédiatrique 6 mois-14 ans | 269 inclus 246 ont terminé l'étude | Double aveugle Multicentrique | 500 mg / j | Toute durée de l'antibiothérapie | 2 semaines | > au moins 3 selles molles à liquides par jour survenant pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines |
| Duman, 2005 (19) | Helicobacter Pylori + | 389 inclus 376 ont terminé l'étude | Ouvert Multicentrique | 1000 mg / j | 2 semaines | 4 semaines | > au moins 3 selles semi-solides ou aqueuses par jour pendant au moins 2 jours |
| Erdeve, 2004 (28) | population pédiatrique 1-15 ans | 653 inclus 466 ont terminé l'étude | Ouvert | non précisé | non précisé | non précisé | > plus de 2 selles aqueuses par jour |
| Cremonini, 2002 (24) | Helicobacter Pylori + | 43 inclus | Triple aveugle | 500 mg / j | 2 semaines (pendant la semaine d'atb et 1 semaine après) | 1 semaine | non précisé |
| Lewis, 1998 (25) | Adultes hospitalisés > 65 ans | 72 inclus 69 ont terminé l'étude | Ouvert | 226 mg / j | 2 semaines | pas de suivi | > 3 selles molles ou plus dans une période de 24H > évaluation des selles selon |
| McFarland, 1995 (20) | Adultes hospitalisés 18-86 ans | 193 inclus | Double aveugle Multicentrique | 1000 mg / j | Début dans les 72h suivant l'antibiothérapie jusqu'à 3 jours après | 7 semaines | > au moins 3 selles molles par jour pendant au moins 2 jours consécutifs |
| Surawicz, 1989 (26) | Adultes hospitalisés | 318 inclus 180 ont terminé l'étude | Double aveugle | 1000 mg / j | 48h après début l'antibiothérapie jusqu'à la fin | 2 semaines | > 3 selles molles ou plus dans une période de 24H |

B) Risques de biais des études incluses

La synthèse des risques de biais pour l'ensemble des treize essais inclus a été représentée au sein d'un tableau (cf. figure7 ci-dessous) associé à un diagramme représentatif du risque global de biais.

L'évaluation de ce risque de biais a été réalisée individuellement pour chaque essai en utilisant l'échelle Jadad modifiée.

Six essais ont été jugés de bonne qualité avec un score Jadad modifié supérieur à 5 (17)(18)(20)(21)(24)(26).

Six autres essais ont présenté un risque incertain de biais avec un score Jadad modifié inférieur ou égal à 5 (19)(22)(23)(25)(27)(29).

Un seul essai inclus, Erdeve (28), répondait aux critères d'un risque élevé de biais avec un score Jadad modifié à 1.

Ce dernier n'a pas été intégré dans l'analyse des résultats du fait de son fort risque de biais.

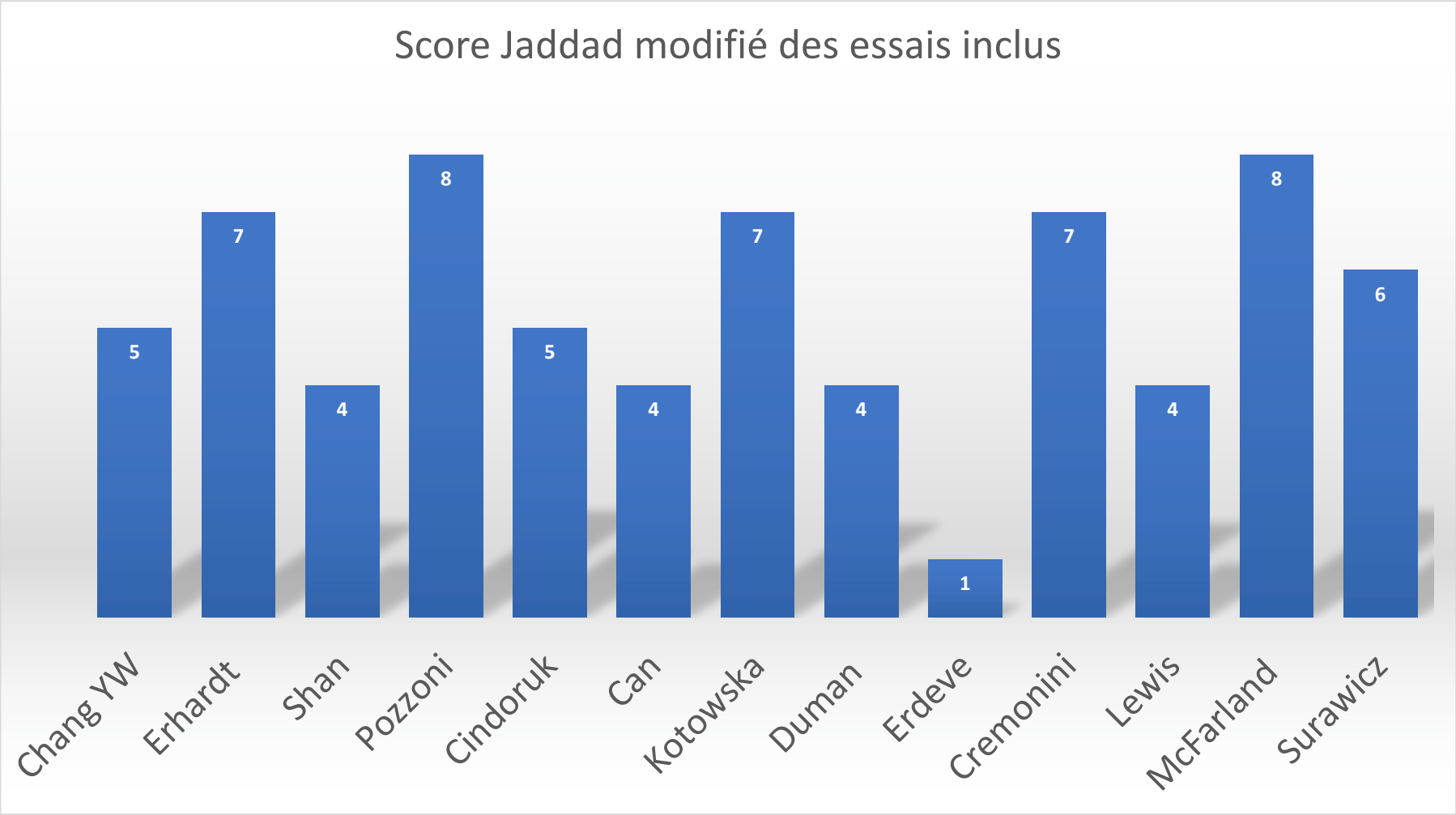
Parmi les essais inclus, nous avons noté que :

- La génération de séquences aléatoires était réalisée par ordinateur dans six essais (17)(18)(21)(22)(24)(27).
- La randomisation n'a pas été décrite dans cinq essais (19)(23)(25)(28)(29).
- La randomisation a été réalisée par unité d'allocation 2 :1 (26) et par unité d'allocation 1 :1 (20).
- Six essais (19)(22)(25)(27)(28)(29) n'ont pas été réalisés en aveugle.
- Sept essais ont été réalisés en double aveugle (17) (18) (20) (21) (23) (24) (26) dont trois respectaient l'insu dans toutes les étapes du processus (17)(18)(21).
- L'analyse en intention de traiter a été réalisée dans 2 essais (17)(20).

Figure 6 : Récapitulatif du score Jadad modifié de tous les essais inclus

| Références des études | Score Jaddad modifié |
|------------------------------|-----------------------------|
| Chang | 5 |
| Erhardt | 7 |
| Shan | 4 |
| Pozzoni | 8 |
| Cindoruk | 5 |
| Can | 4 |
| Kotowska | 7 |
| Duman | 4 |
| Erdeve | 1 |
| Cremonini | 7 |
| Lewis | 4 |
| McFarland | 8 |
| Surawicz | 6 |

Figure 7 : Diagramme du score Jaddad modifié des essais inclus



C) Comparaisons issues des essais cliniques inclus

Toutes les études incluses ont fourni des données sur le critère de jugement principal qui était l'incidence de la DAA.

Chaque étude a décrit le nombre de patients randomisés pour chaque groupe.

Pour chaque comparaison, les critères de jugement suivants étaient recherchés :

- Incidence de la DAA
- Incidence de survenue de la DAA à *Clostridium difficile*
- Incidence des effets indésirables

1) Critère de jugement principal : incidence de la DAA dans tous les essais

Le traitement par *Saccharomyces boulardii* en comparaison au placebo ou à aucun traitement a montré une efficacité hétérogène dans la réduction de la DAA en prenant en compte tous les articles inclus hormis l'essai d'Erdeve (28). Ce dernier, n'a pas été analysé devant son fort risque de biais.

Neuf essais concluent à une réduction significative de l'incidence de la DAA par *Saccharomyces boulardii*, tandis que trois études montrent soit une absence d'efficacité, soit un effet neutre de la souche.

Ci-dessous, le « Forest plot » de onze essais randomisés.

Il est à noter que deux des treize essais n'ont pas été intégrés : l'essai d'Erdeve (28) pour les raisons évoquées précédemment ainsi que l'essai de Chang (27) dû au fait qu'il ne possédait aucune description de son RR et de son IC.

Figure 8 : Forest plot des onze essais contrôlés randomisés

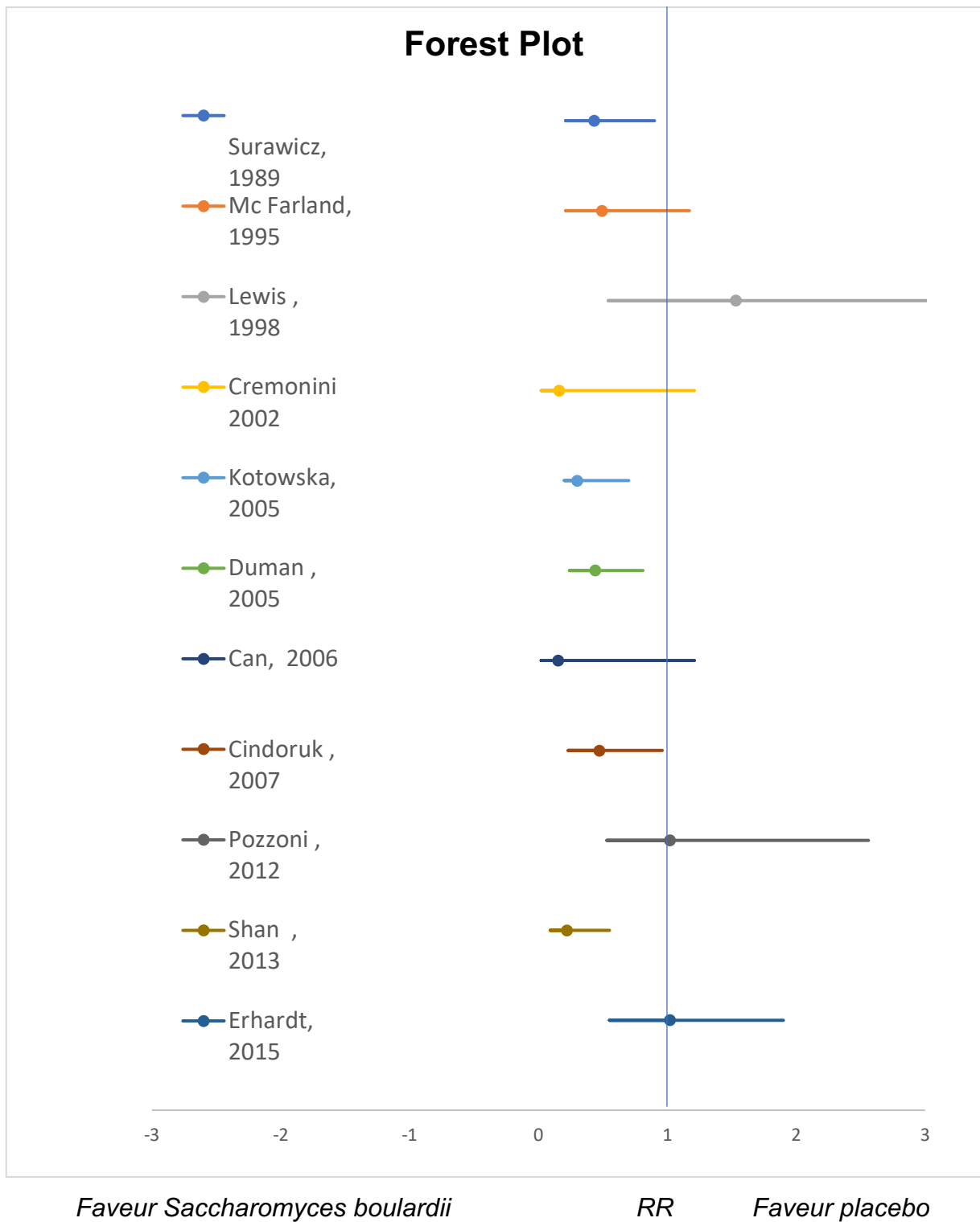


Figure 9 : Données statistiques des essais inclus

| Auteur, Année | DAA dans groupe S.boulardii | DAA dans groupe contrôle | RR, IC |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Chang 2019 | 5/61 DAA 8,1% | 9/61 DAA 14,7% | Non précisé |
| Erhardt 2015 | 21/246 DAA 8,5% | 19/231 DAA 8,2% | RR= 1,02 IC (0,55-1,90) |
| Shan 2013 | 6/139 DAA 4,3% | 28/144 DAA 19,4% | RR= 0,22 IC (0,09-0,55) |
| Pozzoni 2012 | 16/106 DAA 15.1% | 13/98 DAA 13,3% | RR = 1,02 IC (0,53-2,56) |
| Cindoruk 2007 | 9/62 DAA 14,5% | 19/62 DAA 30,6% | RR=0,47 IC (0,23-0,96) |
| Can 2006 | 1/73 DAA 1,4% | 7/ 78 DAA 9,0% | RR= 0,15 IC (0,02-1,21) |
| Kotowska 2005 | 9/119 DAA 7,6% | 29/127 DAA 22,8% | RR= 0,3 IC (0,2-0,7) |
| Duman 2005 | 14/204 DAA 6,9% | 28/185 DAA 15,6% | RR= 0,44 IC (0,24-0,81) |
| Cremonini 2002 | 5/22 DAA 5% | 30/21 DAA 30% | RR= 0,16 IC (0,02-1,21) |
| Lewis 1998 | 7/33 DAA 21% | 5/36 DAA 14% | RR= 1,53 IC (0,54- 4,35) |
| McFarland 1995 | 7/97 DAA 7,2% | 14/96 DAA 14,6% | RR=0,49 IC (0,21-1,17) |
| Surawicz 1989 | 11/116 DAA 9,5% | 14/64 DAA 21,8% | RR= 0,43 IC (0,21-0,90) |

L'évaluation de l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* s'est faite au sein de différents types de population évaluée séparément : la population adulte hospitalisée, la population pédiatrique et les patients traités pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Étant donné que chaque étude évalue une population spécifique, l'analyse qui suivra portera sur la confrontation des résultats des études ayant pour objet un même type de population.

a) Incidence de la DAA au sein de la population adulte hospitalisée

Six essais ont été réalisés au sein d'une population adulte hospitalisée :

- Erhardt (17)
- Mc Farland (20)
- Pozzoni (21)
- Can (23)
- Lewis (25)
- Surawicz (26)

Dans ces six études, trois ont montré une réduction significative de l'incidence de la DAA entre les groupes *Saccharomyces boulardii* et placebo, deux ont indiqué un effet neutre de cette souche et une dernière étude conclue à aucune réduction du nombre de DAA.

En ce qui concerne les trois études indiquant une efficacité, Can (23) estime qu'il y a une baisse du nombre de diarrhées, allant de 9 % à 1,4 % pour le groupe SB. Il est tout de même à noter que cet essai est à risque incertain de biais avec un score Jadad modifié à 4.

Mc Farland (20) et Surawicz (26) présentent quant à eux un risque faible de biais. Pour le premier, l'incidence des DAA passait de 14,6 % à 7,2 % et de 21,8 % à 9,5 % pour le second.

A l'opposé, Les essais d'Erhardt (17) et de Pozzoni (21) ont conclu à un effet neutre de la souche dans la prévention de la DAA. Ces études ont un grand nombre de patients et sont de bonne qualité méthodologique.

L'essai de Lewis (25) n'a pas montré d'efficacité de *Saccharomyces boulardii* avec un nombre de DAA évalué à 21% dans le groupe SB contre 14% dans le groupe témoin (RR= 1,53 IC (0,54- 4,35)). Il est à noter que cette étude présentait un risque incertain de biais et un faible effectif de participant inclus.

En outre, les posologies de *Saccharomyces boulardii* utilisées sont différentes entre ces six essais.

Les essais de Mc Farland (20) et de Surawicz (26) ont utilisé *Saccharomyces boulardii* à la posologie d'un gramme par jour.

Dans les études d'Erhardt (17), de Pozzoni (21) et de Can (23) elle a été administrée à hauteur de 500 mg par jour.

Seul l'essai de Lewis (25) a utilisé cette souche au dosage de 226 mg par jour.

b) Incidence de la DAA au sein de la population pédiatrique

Deux essais : Kotowska (18) et Shan (29) ont évalué l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans l'incidence de la DAA au sein de la population pédiatrique avec une tranche d'âge allant de 6 mois à 14 ans.

Ces deux études ont conclu à une réduction significative de la DAA par *Saccharomyces boulardii*. L'incidence de la DAA passait de 22,8% à 7,6% pour l'un (18) et de 19,4% à 4,3% pour l'autre (29).

L'essai de Shan (29) présentait un risque incertain de biais avec un score Jadad modifié à 4 et l'essai de Kotowska (18) présentait un risque faible de biais avec un score Jadad modifié à 7.

Par ailleurs ces deux études présentaient un fort effectif.

Elles ont utilisé *Saccharomyces boulardii* à la posologie de 500 mg par jour.

Pour finir, une évaluation au sein d'un sous-groupe sur la durée de la diarrhée a été effectuée sur l'essai de Shan (29), montrant une meilleure récupération dans le groupe *Saccharomyces boulardii* ($p < 0,001$).

c) Incidence de la DAA au sein des patients traités pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*

Quatre essais ont évalué l'incidence de la DAA au sein de population traitée par trithérapie pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* :

- Duman (19)
- Cindoruk (22)
- Cremonini (24)
- Chang (27)

L'essai de Chang a la particularité de n'avoir évoqué la DAA qu'en tant que critère de jugement secondaire.

Ces articles ont conclu, à l'unanimité, à une réduction de la DAA par *Saccharomyces boulardii*. L'incidence de la DAA passait de :

- 15,6% à 6,9% dans l'essai de Duman (19)
- 30,6% à 14,5% dans l'essai de Cindoruk (22)
- 30% à 5% dans l'essai de Cremonini (24)
- 14,7% à 8,1% dans l'essai de Chang (27)

Trois essais (19)(22)(27) ont utilisé une combinaison de clarithromycine et d'amoxicilline et un essai (24) une combinaison de clarithromycine et de tinidazole.

Trois de ces essais avaient un risque incertain de biais. Seul l'essai de Cremonini (24) présentait un faible risque de biais avec un score Jadad modifié à 7.

Pour finir, *Saccharomyces boulardii* a été utilisée à une posologie de 1 g par jour dans tous les essais sauf dans celui de Cremonini (24) qui l'a utilisée à hauteur de 500 mg par jour.

2) Critère de jugement secondaire : incidence de la diarrhée associée à Clostridium difficile

Les huit essais suivants ont évalué l'effet de *Saccharomyces boulardii* dans la prévention de la diarrhée associée à *Clostridium difficile* :

- Erhardt (17)
- Kotowska (18)
- Duman (19)
- McFarland (20)
- Pozzoni (21)
- Can (23)
- Lewis (25)
- Surawicz (26)

Seul l'essai de Kotowska (18) a été réalisé au sein de la population pédiatrique.

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* était définie comme une DAA accompagnée d'une détection de la toxine à *Clostridium difficile* A et/ou B dans les selles.

Globalement, le risque de diarrhée associée à *Clostridium difficile* était plus faible dans le groupe *Saccharomyces boulardii* que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas significative.

L'analyse de survenue du *Clostridium difficile* au sein de la population pédiatrique (18) a montré que l'administration de *Saccharomyces boulardii* réduisait le risque de diarrhée à *Clostridium difficile* chez les enfants de manière significative (RR=0,2 ; IC 0,07-0,5).

En raison du petit nombre global de cas de diarrhées retrouvées dans ces études ainsi que du manque d'éléments (RR, IC), nous n'avons pas pu réaliser de « Forest plot » représentatif.

Ci-dessous (cf. Figure 10), un tableau récapitulatif de la survenue des diarrhées à *Clostridium difficile* au sein de ces huit essais.

Figure 10 : Tableau des caractéristiques de l'incidence de la diarrhée à Clostridium difficile

| Auteur, Année | Population | CD dans groupe SB | CD dans groupe contrôle | DAA du au CD |
|----------------------|---|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Erhardt 2015 | Adultes hospitalisés | > 2/246 0,8% | > 2/231 0,9% | RR=1 |
| Pozzoni 2012 | Patients hospitalisés > 50 ans | > 2/106 2% | > 3/98 3% | RR=1,40 IC (0,23-8,55) |
| Can 2006 | Adultes hospitalisés 25-50 ans | > 0/73 0% | > 2/78 2,5% | RR=1,03 |
| Kotowska, 2005 | Population pédiatrique 6 mois-14 ans | > 4/119 3% | > 22/127 17% | RR=0,2 IC (0,07-0,5) |
| Duman, 2005 | Helicobacter Pylori + | > 0/14 0% | > 1/28 3,5% | RR=1,04 |
| Lewis, 1998 | Adultes hospitalisés > 65 ans | > 5/33 15% | > 3/36 8% | RR=0,93 |
| McFarland, 1995 | Adultes hospitalisés 18-86 ans | > 3/97 3% | > 4/96 4% | RR= 2,9 IC (1,25-6,69) |
| Surawicz, 1989 | Adultes hospitalisés | > 3/116 2,6% | > 16/64 25% | RR= 1,3 |

3) Incidence des évènements indésirables

Aucun essai n'a rapporté d'effets indésirables graves dus à la souche *Saccharomyces boulardii*. Elle a bien été tolérée dans l'ensemble des essais.

Les taux d'évènements indésirables étaient globalement similaires dans les groupes expérimentaux et témoins.

Les évènements indésirables étaient constitués d'une variété de différents symptômes tels que le goût métallique, les nausées, la perte d'appétit, l'inconfort épigastrique, les ballonnements, la constipation, les céphalées, une éruption cutanée ou une fièvre isolée.

Le nombre de participants ayant présenté des EI dans chaque groupe a été décrit uniquement dans les essais de Pozzoni (21) et d'Erhardt (17).

Ces deux essais ont conclu à une survenue d'EI mineurs, supérieurs dans le groupe *Saccharomyces boulardii* en comparaison au groupe témoin.

Six effets indésirables graves ont été décrits dans l'essai d'Erhardt (17) dans le groupe *Saccharomyces boulardii* mais ils n'étaient pas liés à la levure (3 troubles gastro-intestinaux, 1 décès cardiaque, 1 cholécystite, 2 cas de septicémie bactérienne, 1 empyème pulmonaire et 1 insuffisance rénale).

Dans l'essai de Pozzoni (21), il a été constaté un faible niveau de créatinine sérique de base du patient associé indépendamment au développement de la DAA.

Au total, aucun cas de fongémie n'a été décrit dans nos treize essais, ni d'effets indésirables majeurs dus à *Saccharomyces boulardii*.

Un tableau regroupant tous les différents EI constatés dans chaque étude a été réalisé ci-dessous (cf. Figure 10) :

Figure 11 : Tableau des effets indésirables

| Étude | Effets indésirables constatés | EI en comparaison dans les deux groupes | EI groupe SB | EI groupe témoin |
|----------------|--|--|--|---|
| Chang | <ul style="list-style-type: none"> > troubles du goût > diarrhée > maux de tête > douleurs épigastriques > nausées > urticaire | Taux EI plus faible dans le groupe SB | Non précisé | Non précisé |
| Shan | EI non décrit | Pas de complication ni d'effets indésirable noté dans les deux groupes | Non précisé | Non précisé |
| Erhardt | <ul style="list-style-type: none"> > crampes abdominales, flatulence, nausée, vomissements > diminution appétit EIG constaté mais non lié à SB | 36 EI Taux plus élevé dans le groupe SB | N= 24 > 1 crampe abdominale > 1 flatulence > 1 nausée > diminution appétit | N=12 > douleurs abdominale > nausées > augmentation de la T° > exanthème allergique |
| Pozzoni | <ul style="list-style-type: none"> > Constipation (p=0,64) > Douleurs abdominales (p=0,72) > prurit (p=0,45) > céphalées (p=0,67) > éruption cutanée (p=0,29) > fièvre isolée de l'infection en cours (p=0,62) Aucun cas de fongémie | 94 EI Taux plus élevé dans le groupe SB | N= 52 > constipation 13 > douleurs abdominales 9 > prurit 12 > céphalées 10 > éruption cutanée 5 > fièvre 3 | N= 42 > constipation 10 > douleurs abdominales 7 > prurit 8 > céphalées 11 > éruption cutanée 2 > fièvre 4 |

| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| Cindoruk | <ul style="list-style-type: none"> > gêne gastrique > douleurs abdominales diffuses > flatulence > troubles du goût > urticaire | Tolérance basée sur une échelle de cinq points significativement supérieurs dans le groupe de traitement (p<0,01) | > gêne gastrique 9 | > gêne gastrique 27 |
| Can | El non décrit | Non précisé | Non précisé | Non précisé |
| Kotowska | El non décrit | El similaire dans les deux groupes | Non précisé | Non précisé |
| Duman | El mineures similaires dans les 2 groupes | Non précisé | <ul style="list-style-type: none"> > 1 réaction cutanée > sécheresse buccale > gout métallique | <ul style="list-style-type: none"> > 1 palpitation > vision trouble > aphte buccal > 1 réaction cutanée |
| Cremonini | <ul style="list-style-type: none"> > troubles du gout, nausées > vomissements > perte d'appétit > diarrhée > ballonnements > constipation > éruption cutanée > douleurs épigastriques | Tolérance basée sur une échelle de cinq points significativement supérieurs dans le groupe de traitement (p=0,0016) | Non précisé | Non précisé |
| Erdeve | Non décrit | Non décrit | Non précisé | Non précisé |
| Lewis | Non décrit | El similaire dans les deux groupes | Non précisé | Non précisé |
| Surawicz | Non décrit | El similaire dans les deux groupes | Non précisé | Non précisé |
| McFarland | <ul style="list-style-type: none"> > Gaz intestinaux > Fièvre | El similaire dans les deux groupes | Non précisé | <ul style="list-style-type: none"> > Gaz intestinaux > Fièvre |

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de la souche *Saccharomyces boulardii* dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques.

A) Synthèse des résultats

Cette revue, incluant treize essais cliniques randomisés avec un total de 3514 patients, indique que l'administration de *Saccharomyces boulardii* en comparaison au placebo ou à l'absence d'intervention, réduit significativement le risque de DAA chez des patients de tout âge y compris ceux traités pour une trithérapie à *Helicobacter pylori*.

Cependant deux essais, indépendants de l'industrie, avec de forts effectifs et un niveau méthodologique élevé montrent un effet neutre de la levure dans la prévention de la DAA.

1) A propos de l'incidence de la DAA

Au sein du groupe d'adultes hospitalisés, on constate globalement une diminution non significative du nombre de diarrhées dans le groupe *Saccharomyces boulardii* en comparaison au groupe placebo.

Cependant, deux essais concluant à une absence d'efficacité et à faible risque de biais ont utilisé SB à la posologie de 500 mg par jour.

En outre, deux essais concluant à une efficacité avec également un faible risque de biais ont utilisé *Saccharomyces boulardii* à une posologie de 1 g par jour.

En revanche, l'étude faite dans la population des plus de 65 ans a conclu à l'absence de diminution de la DAA par la levure par rapport au placebo (RR=1,53, IC 0,54-4,35).

Au sein de la population pédiatrique, il est constaté une réduction significative de la DAA par *Saccharomyces boulardii*.

La population traitée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* présente également une réduction de la DAA par celle-ci.

Les données étudiées montrent donc que *Saccharomyces boulardii* en complément d'une antibiothérapie est responsable d'une incidence plus faible de DAA.

2) A propos de l'incidence de la survenue de diarrhées à *Clostridium difficile*

Il n'a pas été démontré, au cours de cette étude que *Saccharomyces boulardii* pouvait réduire le risque de diarrhée associé à *Clostridium difficile* de manière significative.

Cependant, une réduction significative est constatée uniquement dans un groupe d'enfants avec un RR à 0,2 et un IC de 0,07 à 0,5 avec également une meilleure récupération de la diarrhée par *Saccharomyces boulardii*.

3) A propos de l'incidence de la survenue des EI

Les résultats des treize essais analysés sont homogènes pour la tolérance. *Saccharomyces boulardii* s'est révélée sûre et est bien tolérée, y compris dans les âges extrêmes.

Un seul essai a constaté un faible niveau de créatinine sérique de base du patient associé indépendamment au développement de la DAA.

Cette association n'a pas été rapportée auparavant dans la littérature et devrait être confirmée dans des populations plus importantes.

Dans une analyse rétrospective, des niveaux accrus de créatinine sérique ont été associés à des cas plus graves de DAA à *Clostridium difficile* (30). Tandis que d'autres études observationnelles ont montré que la fréquence des DAA à *Clostridium difficile* n'était pas augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique qui ne suivaient pas encore de traitements de remplacement rénal (31)(32).

Cependant, des inquiétudes concernant l'innocuité de cette souche ont été soulevées. On dispose de peu de données sur la tolérance chez des sujets immunodéprimés. Dans ces populations, *Saccharomyces boulardii* peut provoquer une fongémie (33). Il

a été répertorié près de 30 cas de fongémie à *Saccharomyces boulardii* chez des patients hospitalisés en état critique ou immunodéprimés ayant reçu des préparations orales d'Ultra-levure (34).

Ces cas ont également été décrits chez des patients porteurs d'un cathéter veineux. L'étude réalisée n'avait pas inclus de patients à risque.

À moins que la valeur de ce type de traitement à base de micro-organismes vivants ne soit démontrée dans des essais cliniques méthodologiquement solides, il est préférable d'éviter de le prescrire à ces patients fragiles (35).

4) A propos de la posologie de *Sacchromyces boulardii* administrée

En France l'AMM de l'Ultra-Levure est évalué à 200 mg par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Notre revue, quant à elle, a constaté l'efficacité de cette souche à des posologies plus élevées allant de 500 mg à 1 g par jour avec une bonne tolérance clinique associée. Seule une étude l'a évaluée à la dose de 226 mg par jour.

B) Forces et limites de la revue

1) Limites et risques de biais des essais inclus

Les effectifs des échantillons randomisés dans chaque groupe étaient de taille suffisante pour la plupart. Seules deux études avaient un petit effectif de patients inclus.

Quatre essais sur les treize étaient multicentriques.

Par ailleurs, on note un manque de calcul de la taille de l'échantillon dans sept essais.

Les études incluses étaient toutes randomisées (c'est-à-dire bénéficiant d'une méthode d'allocation des patients à un groupe).

Cependant, l'évaluation des risques de biais de certaines études a mis en évidence des faiblesses méthodologiques manifestes : six essais avaient un risque incertain de biais et un seul essai avait un fort risque de biais. D'ailleurs, il n'a pas été comparé dans les résultats.

Cinq études n'ont pas décrit leur méthode de randomisation.

Huit essais ont fourni les données suffisantes pour la génération de la séquence de randomisation, diminuant ainsi l'existence d'un biais de sélection.

La réalisation en aveugle des différentes étapes de l'étude a peu été respectée.

Cinq essais ont été réalisés en ouvert, sans groupe témoin placebo ; un effet placebo ne peut donc pas être exclu.

Sept essais ont été réalisés en double aveugle, dont trois ont respecté l'insu dans toutes les étapes du processus de l'étude limitant le biais de performance.

L'analyse en intention de traiter a été réalisée dans deux essais.

On note aussi une variation dans la durée du suivi des patients. La durée de suivi allait de 1 à 12 semaines en moyenne.

Trois essais n'ont pas mentionné la durée de suivi et une seule étude a évalué la DAA jusqu'à trois mois après l'antibiothérapie.

Sachant que le risque de DAA peut se manifester jusqu'à plusieurs mois après la prise d'une antibiothérapie, les autres études ont pu ne pas inclure des cas de DAA engendrant ainsi un biais d'inclusion.

Une autre limitation est la différence concernant la définition de la DAA dans les essais inclus. Quatre essais ne l'ont pas précisée.

Une nouvelle difficulté que nous pouvons soulever également est l'évaluation de l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* en fonction de la classe d'antibiotiques utilisée. Dans les essais inclus, un seul a évalué son efficacité en classant les antibiotiques par risque fort ou faible de DAA.

La posologie de *Saccharomyces boulardii* variait aussi en fonction des études. Il se pose donc la question de la dose potentiellement efficace et sûre de SB à administrer.

L'attrition s'avère être relativement fréquente. Elle n'est absente que dans six essais.

Par ailleurs, les auteurs ne critiquent pas toujours les limites de leur étude dans leur discussion, en particulier ceux dont l'évaluation est la moins bonne.

2) Limites et points forts de la revue

Une force importante de cette revue est le respect de l'application des critères internationaux PRISMA de 2009, issus du Cochrane handbook (11).

Les articles sélectionnés ont tous été évalués sur le plan méthodologique et qualitatif, ce qui constitue également une force.

D'ailleurs, concernant la qualité méthodologique des essais inclus, la moitié présentait un faible risque de biais. Un seul essai a été jugé à risque fort de biais et n'a pas été comparé dans les résultats.

La revue a été réalisée par un seul auteur, ce qui peut entraîner un biais dans la sélection et l'inclusion des articles.

En revanche, un documentaliste a apporté une aide précieuse pour la rédaction de notre équation de recherche et l'utilisation des différentes bases de données.

Les mots clés choisis ont pu couvrir l'ensemble des études correspondant à nos critères d'inclusion.

Il existe également un biais de sélection lié à la langue utilisée (français et anglais uniquement). En effet, parmi les dix articles exclus, quatre n'ont pas pu être analysés car ils étaient dans une langue étrangère, autre que les deux mentionnées ci-dessus. Deux essais n'ont pas pu être ouverts en intégralité, nous empêchant ainsi de les inclure.

Tous les essais inclus prenaient en compte le jugement principal en critère premier sauf un essai, ce qui peut causer un biais d'évaluation.

On peut également noter que notre étude a inclus un nombre satisfaisant d'ECR enrôlant un nombre de patients suffisants pour tirer des conclusions fiables.

Une dernière caractéristique qui distingue notre revue systématique est qu'elle se concentre exclusivement sur un seul probiotique bien défini, la levure *Saccharomyces boulardii*. Ainsi, les résultats peuvent être directement appliqués à la pratique clinique.

Le biais de publication n'a pas pu être réalisé.

Un test d'hétérogénéité et un « funnel plot » auraient pu être pertinents pour appuyer cette étude.

C) Comparaison avec la littérature et perspectives

Nos résultats s'ajoutent à un ensemble de preuves accumulées à partir de méta-analyses et de revues publiées précédemment qui ont évalué l'efficacité de *Saccharomyces* par rapport à un placebo ou à aucun traitement dans la prévention de la DAA chez les adultes et les enfants.

La plus récente méta-analyse réalisée chez les enfants et les adultes date de 2015 (36), réunissant 21 ECR et incluant 4780 participants.

Elle a conclu à une efficacité dans la réduction de la DAA par la souche *Saccharomyces boulardii* (RR : 0.47; 95% IC : 0.38-0.57).

La plus grande méta-analyse à ce jour reste celle de McFarland de 2010 (37) réunissant 31 ECR entre 1976 et 2009 incluant 5029 patients.

Au sein de cette étude, *Saccharomyces boulardii* s'est révélée être efficace à 84% dans 27 de ces essais (RR = 0,47, IC à 95% : 0,35-0,63, p <0,001).

Une autre méta-analyse réalisée chez l'adulte (38) datant de 2006 a également montré son efficacité dans la réduction de la DAA (RR = 0,43, IC à 95% 0,31, 0,58, p

<0,001) par *Saccharomyces boulardii* mais aussi dans la réduction des diarrhées associées à *Clostridium Difficile* (RR = 0,59, IC :0,41, 0,85, p = 0,005).

Chez l'adulte, *Saccharomyces boulardii* peut donc être fortement recommandé pour la prévention de la DAA selon ces études.

Deux autres méta analyses ont été réalisées uniquement chez l'enfant (39)(40) incluant 6 ECR chacune.

La première (40) a conclu à une réduction de la DAA par *Saccharomyces boulardii* dans un seul ECR (246 participants, RR = 0,2, IC : 0,07-0,6).

La deuxième (41) a montré une efficacité de *Saccharomyces boulardii* à une posologie de 500 mg par jour (RR = 0,36, IC :0,25-0,53).

Cependant les résultats de l'analyse en intention de traiter des ECR inclus étaient globalement non significatifs (RR = 1,01, IC :0,64-1,61).

Collectivement, ces données soutiennent l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* pour la prévention de la diarrhée associée au traitement antibiotique, quelle que soit la raison pour laquelle les antibiotiques ont été utilisés chez l'adulte et chez l'enfant.

Cependant, une limitation majeure de ces études est que la qualité méthodologique des essais inclus variait. Un petit nombre d'essais inclus était à faible risque de biais.

Cette revue permet aussi de constater que l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* en prévention de la DAA a peu été étudiée en France.

En effet, il n'y a pas eu de remise à jour de la commission de transparence de l'HAS de 2005 (9) malgré toutes ces nouvelles études concluant globalement à une efficacité et à une innocuité de *Saccharomyces boulardii* dans la DAA.

De plus, cette dernière n'avait inclus que quatre essais portant sur la DAA. Les autres études évaluaient l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans des populations particulières et sur des étiologies autres que la DAA. Mais il est à noter que les essais inclus sur la DAA étaient de bonne qualité méthodologique.

D'autres questionnements concernant l'utilisation de cette souche restent tout de même à éclaircir.

En effet, il peut se poser la question de l'utilité de cette levure avec un antibiotique spécifique. Cette revue a montré une réduction du risque de DAA chez les patients traités par des antibiotiques en général, mais elle ne permet pas de tirer des conclusions sur son efficacité dans la prévention de la diarrhée attribuable à une seule classe d'antibiotiques.

En outre, la dose optimale efficace et sûre de *Saccharomyces boulardii* n'a pas été établie. Dans les essais étudiés, les doses utilisées de *Saccharomyces boulardii* étaient supérieures à celles de l'AMM et étaient pourtant bien tolérées.

D'ailleurs, une étude a montré que l'efficacité des probiotiques s'améliore de manière dose-dépendante.(41)

Pour finir, la durée d'administration de *Saccharomyces boulardii* n'a pas été définie. Sur la base des essais inclus, *Saccharomyces boulardii* a été donnée conjointement à la prise de l'antibiotique. Cependant, la DAA peut survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Il pourrait donc être intéressant d'évaluer s'il est nécessaire de prolonger sa prise.

En résumé, les méta-analyses actuelles, dont la qualité méthodologique des essais inclus varie grandement, suggèrent que *Saccharomyces boulardii* peut réduire considérablement l'incidence de la DAA.

Cette revue, quant à elle, conclut à une efficacité globale de la prévention de la DAA par *Saccharomyces boulardii* mais également à un effet neutre dans deux essais à faible risque de biais et de forte puissance.

D'autres études de bonne qualité méthodologique, avec un fort effectif et utilisant les doses de l'AMM, sont donc nécessaires pour appuyer ces résultats.

CONCLUSION :

Cette revue systématique de la littérature a inclus treize essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de la souche *Saccharomyces boulardii* dans la prévention de la DAA. Il existe une hétérogénéité des résultats concernant son efficacité.

En effet, deux études de forts effectifs et de bonne méthodologie trouvent un effet neutre alors que les autres études sont en faveur du traitement par cette levure. Seul un essai retrouve une absence d'efficacité.

Cependant, la grande majorité de ces études employait des doses supérieures à celles de l'AMM. Il semble donc pertinent de compléter ces recherches par des études de forte puissance, randomisées et en double aveugle, en utilisant les doses de l'AMM.

En revanche, concernant la tolérance, les treize essais donnent des résultats homogènes. Dans les populations étudiées qui n'incluaient pas d'immunodéprimés, la tolérance a toujours été satisfaisante.

ANNEXES

Annexe 1 : équations de recherche testées

➤ PubMed

1^{ère} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) AND ((preventive medicine[MeSH Terms]) OR (prevention))

N=261

2^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) OR (diarrhea chemically induced[MeSH Terms])) AND ((preventive medicine[MeSH Terms]) OR (prevention))

N=261

3^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) AND ((preventive medicine[MeSH Terms]) OR (prevention)) AND (randomized,clinical trials[MeSH Terms]))

N=37

4^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics [MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics [MeSH Terms]) OR (antibacterial agents [MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial [MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea))

N=387

Équation sélectionnée devant le nombre plus large d'articles retrouvés concernant notre problématique.

5^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) AND ((randomized,clinical trials[MeSH Terms]))

N =42

6^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) OR (diarrhea chemically induced[MeSH Terms]) AND ((preventive medicine[MeSH Terms]) OR (prevention)) AND (randomized,clinical trials[MeSH Terms]))

N=37

7^{ème} équation de recherche testée :

((probiotics[MeSH Terms]) OR (saccharomyces boulardii) OR (yeasts)) AND ((antibiotics[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms])) AND ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) OR (diarrhea chemically induced[MeSH Terms]) AND (randomized,clinical trials[MeSH Terms]))

N=42

➤ Cochrane :

- Saccharomyces boulardii AND antibiotics*associated diarrhea AND prevention
N=24
- Saccharomyces boulardii AND antibiotics*associated diarrhea
N=21
- **Saccharomyces boulardii AND antibiotics* associated diarrhea AND randomized**
N=24

Équation retenue.

Annexe 2 : Grille d'extraction de données PICO

| Tableau extraction de donnée PICO | | |
|-----------------------------------|--|--|
| Article | titre | |
| | auteur | |
| | langue et pays | |
| | source de publication | |
| | année publication | |
| Objectif de l'étude | | |
| Méthode | type d'étude | |
| | randomisation | |
| | aveugle | |
| | intention de traiter | |
| Population | lieu et date | |
| | échantillon (patients évalués/patients assignés) | |
| | âge sexe | |
| | critères inclusion | |
| | critères exclusion | |
| Intervention | | |
| Compareurs | | |
| Outcomes (Résultats) | critère de jugement | |
| | analyse statistique | |
| | résultats | |
| Discussion | notes | |
| Conclusion | | |

Annexe3 : Échelle Jadad modifiée

| Eight items | Answer | Score |
|--|---------------|--------------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| | No | 0 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| | No | -1 |
| | Not described | 0 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| | No | -1 |
| | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| | No | 0 |
| Was there a clear description of the inclusion/ exclusion criteria? | Yes | 1 |
| | No | 0 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | Yes | 1 |
| | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| | No | 0 |

Annexe 4 : Tableaux d'extraction de données PICO et tableau de biais de chaque essai clinique inclus (chronologie de publication inversée)

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|---|
| Article | Titre | Effects of probiotics or broccoli supplementation on Helicobacter pylori eradication with standard clarithromycin-based triple therapy |
| | Auteur | Young Woon Chang |
| | Langue et Pays | Anglais, Corée |
| | Source de publication | The Korean Association of Internal Medicine |
| | Année de publication | 2019 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer si la supplémentation en SB ou en sulforaphane extraite du brocoli peut augmenter le taux d'éradication de HP et / ou réduire les événements indésirables associés aux antibiotiques (dont la DAA). |
| Méthode | Type d'étude | Essai mono centrique, randomisé |
| | Randomisation | Randomisé, génération de randomisation par ordinateur |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Oui pour l'éradication d'Helicobacter pylori |
| Population | Lieu et date | Hôpital universitaire de Kyung Hee à Séoul, en Corée Août 2014 à Avril 2016 |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 217 patients dont 34 exclus pour résistance et 2 abandons 183 patients ont fini l'étude |
| | Âge sexe | Groupe A : 50,20+/-10,97. 33H/28F Groupe B : 55,6+/-10,65. 30H/31F |
| | Critères inclusion | > patient atteint de gastrite chronique ou d'ulcère gastroduodénal HP positif |
| | Critères exclusion | > cancer gastrique > gastrectomie antérieure > maladies systémiques sous-jacentes sévères > ceux qui avaient reçu des antibiotiques ou des IPP au cours du mois précédent |
| Intervention | | <u>Groupe B</u> = trithérapie + SB 1g/j N=61 <u>Groupe C</u> = trithérapie +250mg extrait brocoli + 1000 microgrammes sulforaphane N=61 |
| Comparateurs | | <u>Groupe A</u> = HP trithérapie seule N=61 |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | > éradication HP > évaluation des effets secondaires : troubles du goût, diarrhées, céphalées, douleurs épigastriques, nausées et urticaire |
| | Analyse statistique | student's t test, test chi2 p<0,05 |
| | Résultats | > Groupe A= 9/61DAA > Groupe B= 5/61 DAA p=0,396 > Pas de différence significative entre les deux groupes A ET B |
| Discussion | Notes | > Le taux d'événements indésirables dont les diarrhées était plus faible dans le groupe probiotique que dans le groupe A. > La différence n'était pas statistiquement significative. |
| Conclusion | | La thérapie de supplément avec SB pour l'éradication de HP était inefficace pour augmenter les taux d'éradication et diminuer les événements indésirables dont la DAA. |

| Effects of probiotics or broccoli supplementation on Helicobacter pylori eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. Chang | Answer | Score |
|---|----------------------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion: exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 5 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Saccharomyces boulardii to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double Masked, Placebo-Controlled Trial. |
| | Auteur | Stephan Erhardt |
| | Langue et Pays | Anglais, Allemagne |
| | Source de publication | Infectious Diseases Society of America (IDSA) |
| | Année de publication | 2015 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de Saccharomyces boulardii dans la prévention de la DAA et du CD chez les patients adultes hospitalisés. |
| Méthode | Type d'étude | Essai multicentrique, de phase III, randomisé et contrôlé par placebo |
| | Randomisation | Randomisation bloquée stratifiée par centre avec un ratio d'allocation de 1 : 1 réalisée en utilisant une méthode assistée par ordinateur |
| | Aveugle | Oui, double aveugle de tous les acteurs de l'étude |
| | Intention de traiter | Oui |
| Population | Lieu et date | Étude menée au sein de 15 hôpitaux en Allemagne entre Juillet 2010 et Octobre 2012 |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 477 patients inclus |
| | Âge sexe | Groupe SB : 60,1+/-16,5 ; 140H/106F Groupe placebo : 56,5+/-17,8 127H/104F |
| | Critères inclusion | > adultes ≥ 18 ans hospitalisés > traitement antibiotique systémique > juridiquement compétent > être en mesure de suivre les procédures d'essai |
| | Critères exclusion | > cathéter veineux central > immunosuppression > hypersensibilité à SB > traitement antibiotique systémique au cours des 6 dernières semaines > apport régulier de produits contenant la levure SB dans les 7 jours avant l'inclusion dans l'essai > diarrhée en cours ou chronique |
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> : Penterol forte 250mg 2 fois par jour + antibiothérapie N=246 |
| Comparateurs | | <u>Groupe placebo</u> : antibiothérapie + placebo N=231 |

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | > DAA : ≥ 3 selles molles ou aqueuses par jour pendant au moins 2 jours ; suivi jusqu' à 6 semaines > DAA dû à CD |
| | Analyse statistique | Modèle Prentice, William et Peterson |
| | Résultats | > Groupe SB= 21/246 DAA > Groupe placebo= 19 231 DAA RR=1,02 > 4/477 DAA à CD 2 dans chaque groupe |
| Discussion | Notes | <i>Groupe en ITT = 477</i> <i>Groupe PP =292 dont 146 SB et 146 placebo</i> > Pas de différences significative > EI constaté dans groupe SB : crampes abdominales, flatulence et 1 nausée, vomissements et diminution de l'appétit. > EIG non lié avec la prise de SB |
| Conclusion | | Aucune preuve de l'efficacité de SB pour prévenir la DAA dans une population de patients hospitalisés ayant reçu un traitement antibiotique systémique. |

| Saccharomyces boulardii to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double Masked, Placebo-Controlled Trial. Erhardt | Answer | Score |
|---|--------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 7 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|------------------------------------|---|--|
| Article | Titre | Prevention and treatment of diarrhoea with Saccharomyces boulardii in children with acute lower respiratory tract infections. |
| | Auteur | Shan LS |
| | Langue et Pays | Anglais, Chine |
| | Source de publication | Wageningen Academic Publishers |
| | Année de publication | 2013 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de SB dans la prévention et le traitement de la diarrhée et de la DAA chez les enfants hospitalisés atteints d'une infection aiguë des voies respiratoires inférieures. |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique ouvert, randomisé et contrôlé en deux phases |
| | Randomisation | Non précisé |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Janvier à Juillet 2012, Département de Pneumologie pédiatrique Hôpital de Shengjing de l'Université médicale de Chine, Shenyang |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 333 patients dont 283 inclus au final Groupe A : N=139 Groupe B : N= 144 |
| | Âge sexe | Age moyen : 6 mois - 14 ans 166 sexe masculin 167 sexe féminin |
| | Critères inclusion | Infections aiguës des voies respiratoires inférieures (bronchite, pneumopathie, exacerbations asthme, infections des voies respiratoires inférieures) |
| | Critères exclusion | >malnutrition évidente >déshydratation sévère >perte de conscience >maladie gastro-intestinale >utilisation d'antifongiques ou de probiotiques. |
| Intervention | | <u>Groupe A</u> = SB 2x250mg/j pendant toute la durée du traitement antibiotique IV |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| Comparateurs | | <p><u>Groupe B</u>= aucun traitement supplémentaire, ceux ayant présenté des diarrhées ont été divisés en deux sous-groupes ;</p> <p><u>Groupe B1</u>=SB 2x250mg/j +SRO</p> <p><u>Groupe B2</u> = SRO seul</p> |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | <p>> incidence de de la DAA entre le début du traitement antibiotique jusqu'à deux semaines après.</p> <p>> DAA dû à Clostridium difficile.</p> <p>> Durée de la diarrhée dans le sous-groupe B</p> |
| | Analyse statistique | Student t-test et test Chi2, p<0,05 |
| | Résultats | <p>> <u>Groupe A= 6/11 DAA</u></p> <p>> <u>Groupe B= 28/42 DAA</u></p> <p>> RR=0,22</p> <p>> pas de complications ni d'effets indésirables à SB</p> |
| Discussion | Notes | <p>> DAA moins importante dans le groupe A</p> <p>> Meilleure récupération dans le sous-groupe B1 que dans le sous-groupe B2 avec p<0,001</p> <p>> Limites : essai ouvert, pas de groupe témoin placebo, probable effet placebo qu'on ne peut pas exclure</p> |
| Conclusion | | L'utilisation prophylactique de SB par voie orale réduit le risque de développer une DAA pendant le traitement ou pendant deux semaines après l'arrêt de l'administration. |

| Prevention and treatment of diarrhea with <i>Saccharomyces boulardii</i> in children with acute lower respiratory tract infections. Shan | Answer | Score |
|--|---------------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Not described | 0 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 4 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|---|
| Article | Titre | Saccharomyces boulardii for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. |
| | Auteur | Pietro Pozzoni |
| | Langue et Pays | Anglais, Italie |
| | Source de publication | The American Journal of Gastroenterology |
| | Année de publication | 2012 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'effet de SB sur la survenue de DAA et de CD chez des patients hospitalisés recevant des antibiotiques pour traiter ou prévenir les maladies infectieuses. |
| Méthode | Type d'étude | Essai mono centrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et en groupes parallèles. |
| | Randomisation | Randomisé, génération de randomisation par ordinateur |
| | Aveugle | Double aveugle de tous les acteurs de l'étude |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Département de médecine interne de l'hôpital A. Manzoni-Lecco, hôpital régional du nord de l'Italie Entre Avril 2009 et Juillet 2010 |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 275 patients hospitalisés 204 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | Age > 50 ans âge moyen, 79,2 ± 9,8 ans Groupe A= 70H/71F (49,6/50,4%) Groupe B= 67H/67F (50%) |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | Critères inclusion | <ul style="list-style-type: none"> > patient n'ayant pas encore débuté une antibiothérapie, ou depuis < 48 h > infection quelconque prouvée ou prophylaxie > IV ou per os |
| | Critères exclusion | <ul style="list-style-type: none"> > diarrhée comme motif d'hospitalisation > diarrhée en cours au début de la prise d'antibiotiques > prise régulière de probiotiques > absence de consentement |
| Intervention | | <p><u>Groupe A</u> : SB 250mgx2/j N=106 Administrée dans les 48H après le début de l'antibiothérapie</p> |
| Comparateurs | | <p><u>Groupe B</u> : placebo N= 98 Administré dans les 48H après le début de l'antibiothérapie</p> |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | <ul style="list-style-type: none"> > DAA : 3 selles liquides par jour pendant au moins 2 jours > au moins 5 selles pendant 48h /pendant la durée de l'antibiothérapie jusqu'à 12 semaines après > DAA dû à CD |
| | Analyse statistique | test Shapiro-Wilk, test Chi2, test de Mann – Whitney, test log-rank p<0,05 |
| | Résultats | <ul style="list-style-type: none"> > <u>Groupe SB= 16 DAA/106</u> > <u>Groupe placebo= 13 DAA / 98</u> RR=1,02 > 5/204 revenu positif à CD dont 2 dans le groupe placebo et 3 dans le groupe SB RR=1,01 |
| Discussion | Notes | <ul style="list-style-type: none"> > Pas de différence significative entre les deux groupes > Faiblesses de l'étude : proportion d'abandon non définie, étude mono centrique > La mortalité et l'incidence des événements indésirables étaient comparable chez les deux groupes. |
| Conclusion | | SB s'est révélée inefficace pour prévenir le développement de la DAA dans une population non sélectionnée de patients hospitalisés à faible risque. |

| Saccharomyces boulardii for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pozzoni | Answer | Score |
|--|--------|-------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion: exclusion/criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | Yes | 1 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 8 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day Triple Anti-Helicobacter Pylori Therapy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study |
| | Auteur | Mehmet Cindoruk |
| | Langue et Pays | Anglais, Turquie |
| | Source de publication | Blackwell Publishing |
| | Année de publication | 2007 |
| Objectif de l'étude | | Étudier l'efficacité et l'innocuité de SB dans la prévention des effets secondaires liés à l'éradication de HP. |
| Méthode | Type d'étude | Étude prospective, randomisée et contrôlée contre placebo. |
| | Randomisation | Oui, génération par ordinateur |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Non précisé |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 124 patients infectés par HP |
| | Âge sexe | Homme / femme : 44/80 âge moyen : 48 ± 14,25 ans |
| | Critères inclusion | > présence d'une infection à HP dans des échantillons de biopsie obtenus pendant l'endoscopie gastro-intestinale supérieure avec une indication de dyspepsie chez les patients adultes. |
| | Critères exclusion | > présence de tumeurs malignes, > saignements gastro-intestinaux > diarrhée résultant d'autres causes telles que des troubles fonctionnels et anatomiques du tractus gastro-intestinal |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> = 14 j trithérapie + 1000mg de SB par jour pendant 2 semaines N=62 |
| Compareurs | | <u>Groupe placebo</u> = trithérapie 14 j + placebo N=62 |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | > prévention des effets secondaires trithérapie HP dont DAA > définir l'effet de SB sur le succès de l'éradication de HP par la trithérapie |
| | Analyse statistique | test chi2, test Fisher p<0,05 |
| | Résultats | <u>Groupe SB</u>= 9/62 DAA <u>Groupe placebo</u> = 19/62 DAA RR=0,47 |
| Discussion | Notes | > Aucun effets secondaires majeur conduisant à l'arrêt du traitement n'a été observé. > Pas de DAA à CD détectée |
| Conclusion | | SB a amélioré les effets secondaires de la trithérapie à HP tel que la DAA. De plus, le supplément de SB a diminué les symptômes de dyspepsie post-traitement indépendamment du statut de HP. Mais il n'a pas montré d'amélioration dans le taux d'éradication de HP. |

| Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day Triple Anti-Helicobacter pylori Therapy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study Cindoruk | Answer | Score |
|---|----------------------|--------------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 5 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Prophylactic <i>Saccharomyces boulardii</i> in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. |
| | Auteur | Mehmet Can |
| | Langue et Pays | Anglais, Turquie |
| | Source de publication | Med Sci Monit |
| | Année de publication | 2006 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'effet préventif de SB sur le développement de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients subissant une antibiothérapie mais ne nécessitant pas de thérapie de soins intensifs. |
| Méthode | Type d'étude | Essai randomisé contrôlé en double aveugle |
| | Randomisation | Non précisé |
| | Aveugle | Oui, double aveugle |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Étude menée entre Novembre 2000 et Septembre 2002 École de médecine militaire de Gulhane |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 151 patients hospitalisés |
| | Âge sexe | Groupe SB : 65H/4F Groupe placebo : 74H/4F |
| | Critères inclusion | > 25 à 50 ans et non enceintes ou allaitantes > première hospitalisation |
| | Critères exclusion | > immunosuppression > hypersensibilité à SB > traitement antibiotique systémique au cours des 6 dernières semaines : vancomycine ou métronidazole > absence de diarrhée > absence de maladie chronique (HTA, diabète...) |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| I ntervention | | <u>Groupe SB</u> : 500mg par jour SB + antibiothérapie N= 73 48h après le début de l'antibiothérapie |
| C omparateurs | | <u>Groupe placebo</u> : antibiothérapie + placebo N=78 48h après le début de l'antibiothérapie |
| O ut Comes (Résultats) | C ritère de jugement -primaire -secondaire | > DAA > DAA dû à CD |
| | A nalyse statistique | Test chi2 |
| | R ésultats | > <u>Groupe SB</u> =1/73 DAA > <u>Groupe placebo</u> = 7/ 78 DAA RR= 0,15 |
| D iscussion | N otes | > 2 cas de CD dans le groupe placebo |
| C onclusion | | Efficacité de la souche SB dans la prévention de la DAA. La préparation de SB semble être un choix approprié et devrait être utilisée dans la prévention de la DAA. |

| Prophylactic <i>Saccharomyces boulardii</i> in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. Can | Answer | Score |
|---|---------------|-------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| | | |
| Was the method of randomization appropriate? | Not described | 0 |
| | | |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| | | |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| | | |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | No | 0 |
| | | |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| | | |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| | | |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| | | |
| TOTAL | | 4 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. |
| | Auteur | M.Kotowska |
| | Langue et Pays | Anglais, Pologne |
| | Source de publication | Blackwell publishing |
| | Année de publication | 2005 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité et l'innocuité de SB dans la prévention de la DAA chez les enfants |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique multicentrique randomisé contrôlé par placebo |
| | Randomisation | Génération de la randomisation par ordinateur |
| | Aveugle | Oui, double aveugle dissimulation de l'allocation assurée |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Étude menée entre Novembre 2002 et Mai 2004 Trois hôpitaux pédiatriques (Varsovie, Nowa Deba, Kielce) et deux cliniques externes (Varsovie) |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 269 patients inclus dont 246 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | Groupe SB= 66H/66 F ; Groupe placebo= 55H/82F; 6 mois - 14 ans |
| | Critères inclusion | > 6 mois à 14 ans > otite moyenne aiguë et / ou infection des voies respiratoires > début de l'antibiothérapie per os ou IV dans les 24h suivant l'inscription |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | Critères exclusion | <ul style="list-style-type: none"> > infection bactérienne sévère ou généralisée > antibiothérapie au cours des derniers mois ou antibioprofylaxie > prise de probiotiques lors des 7 derniers jours > immunodéficience > diarrhée en cours ou chronique > pathologie gastro-intestinale chronique |
| Intervention | | <p><u>Groupe SB</u>= antibiothérapie + SB 250mg x 2/j pendant toute la durée de l'antibiothérapie N= 119</p> |
| Comparateurs | | <p><u>Groupe placebo</u> = antibiothérapie + placebo N= 127</p> |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | <ul style="list-style-type: none"> > DAA : +/- 3 selles molles à liquides par jour survenant pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après > DAA dû à CD > hospitalisation pour réhydratation IV > nécessité d'arrêter l'antibiothérapie > effets indésirables |
| | Analyse statistique | Student's t-test, Mann-Whitney test, test chi2 p<0,05, RR< 1 |
| | Résultats | <ul style="list-style-type: none"> > Groupe SB= 4/119 DAA dont 3 à CD > Groupe placebo= 22/127 DAA dont 10 à CD RR= 0,2 |
| Discussion | Notes | <ul style="list-style-type: none"> > pas d'événements indésirables rapportés dans les deux groupes > SB bien toléré > le risque documenté de DAA à CD était plus faible dans le groupe SB |
| Conclusion | | <p>Les résultats de cet ECR prospectif appuient l'utilisation de SB comme traitement d'appoint chez les enfants sous antibiothérapie pour les otites moyennes et / ou les infections des voies respiratoires.</p> |

| Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Kotowska | Answer | Score |
|---|--------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 7 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic-associated diarrhea due to Helicobacter pylori eradication. |
| | Auteur | Deniz Gûney Duman |
| | Langue et Pays | Anglais, Turquie |
| | Source de publication | Lippincott Williams and Wilkins |
| | Année de publication | 2005 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité et l'innocuité de Saccharomyces boulardii dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients recevant des antibiotiques pour l'éradication de HP. |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique randomisé prospectif multicentrique ouverte |
| | Randomisation | Non décrite |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Étude menée au sein de 9 hôpitaux de Turquie entre 2011 et 2003 |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 389 patients inclus 376 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | Age médian groupe SB= 45 ans 102 H/102F Age médian groupe témoin = 42 ans 88H/97F |
| | Critères inclusion | > ulcère gastroduodéal ou dyspepsie non ulcéreuse |
| | Critères exclusion | > diarrhée d'origine autre que dû à l'antibiothérapie |
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> = trithérapie HP + 1g SB pendant 2 semaines |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Comparateurs | | <u>Groupe témoin</u> = trithérapie seule à HP pendant 2 semaines |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | > Incidence de la DAA : au moins 3 selles semi-solides à aqueuses par jour pendant au moins deux jours consécutifs > DAA à CD |
| | Analyse statistique | test chi2, test Fisher, student's t-test, test Mann-Whitney U, Kaplan-Meir, test log-rank $p < 0,05$ |
| | Résultats | <u>Groupe SB= 14/204 DAA</u> <u>Groupe témoin = 28 /185 DAA</u> RR=0,44 <i>Pendant 15 premiers jours > 12/204 DAA et 21/185 DAA</i> <i>Entre 15 et 45è jour > 2 DAA dans groupe SB et 7 DAA dans groupe témoin</i> |
| Discussion | Notes | > CD revenu positif pour une seule DAA > Pas d EI sévères rapportés > EI similaires dans les deux groupes |
| Conclusion | | SB est efficace et sûr pour prévenir la DAA lorsqu'elle est administrée en même temps que la trithérapie pour l'éradication de HP. |

| Efficacy and safety of <i>Saccharomyces boulardii</i> in prevention of antibiotic-associated diarrhea due to <i>Helicobacter pylori</i> eradication. Duman | Answer | Score |
|--|---------------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Not described | 0 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 4 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|---|
| Article | Titre | The probiotic effect of Saccharomyces boulardii in a pediatric age group. |
| | Auteur | Omer Erdeve |
| | Langue et Pays | Anglais, Turquie |
| | Source de publication | Journal of tropical pediatric |
| | Année de publication | 2004 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de SB dans la diarrhée associée aux antibiotiques avec des antibiotiques couramment utilisés tels que le sulbactam-ampicilline (SAM) et l'azithromycine (AZT) dans une population pédiatrique |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique prospectif contrôlé |
| | Randomisation | Non décrite |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Non précisé |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 653 patients inclus, 466 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | 1-15 ans |
| | Critères inclusion | > non précisé |
| | Critères exclusion | > non précisé |
| | Intervention | |
| Comparateurs | | Groupe 1= SAM seule Groupe 3 = AZT seule N=222 |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement | > incidence de la DAA > plus de 2 selles aqueuses par jour |

| | | |
|-------------------|--------------------------|--|
| | -primaire -secondaire | |
| | Analyse statistique | Test chi2 |
| | Résultats | Groupe SB= soit 14 /244 DAA Groupe témoin= 42/222 DAA p< 0,05 |
| Discussion | Notes | > pas de description des EI à SB |
| Conclusion | | Saccharomyces boulardii est un agent bio thérapeutique prometteur, en particulier chez les enfants souffrant de diarrhées après l'utilisation de la SAM et d'AZT. |

| The probiotic effect of <i>Saccharomyces boulardii</i> in a pediatric age group. Erdeve | Answer | Score |
|---|---------------|----------|
| Was the study described as randomized? | No | 0 |
| Was the method of randomization appropriate? | Not described | 0 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | No | 0 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | No | 0 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 1 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. |
| | Auteur | Filippo Cremonini |
| | Langue et Pays | Anglais, Italie |
| | Source de publication | The American Journal of gastroenterology |
| | Année de publication | 2002 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de SB versus placebo dans l'éradication de HP et dans la prévention des effets indésirables secondaires à l'antibiothérapie |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique randomisé en triple aveugle en groupe parallèle contrôlé par placebo |
| | Randomisation | Oui, génération de randomisation par ordinateur |
| | Aveugle | Oui, triple aveugle |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Non précisé |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 85 patients à HP positif 22 dans le groupe SB et 21 dans le groupe placebo (autres patients dans un autre groupe avec un autre probiotique) |
| | Âge sexe | Age : 18-61 ans 54 F contre 43 H |
| | Critères inclusion | > HP positif > ulcère gastroduodéal > gastrite chronique |
| | Critères exclusion | > troubles gastro-intestinaux antérieurs à l'étude > traitement induisant des effets secondaires gastro-intestinaux |
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> = 2x250mg/j SB + trithérapie N=22 |
| Comparateurs | | <u>Groupe placebo</u> = trithérapie + placebo N=21 |

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | > Éradication HP > Effets indésirables parmi eux la DAA |
| | Analyse statistique | Test chi2, test Kruskal-Wallis p< 0,05 |
| | Résultats | Groupe SB = 5/22 DAA Groupe placebo = 30/21 DAA p= 0,018, RR=0,16 |
| Discussion | Notes | > Le jugement global de tolérance, basé sur une échelle de cinq points, était significativement supérieur dans le groupe SB par rapport au groupe placebo. > Pas d'efficacité significative sur l'éradication de HP. |
| Conclusion | | En conclusion, nos données montrent que SB en complément d'un un anti – HP standard à une incidence plus faible d'effets secondaires auto déclarés et concluent à une meilleure tolérance au traitement par rapport au placebo. |

| Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. Cremonini | Answer | Score |
|--|--------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | No | 0 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | Yes | 1 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 7 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | The lack of therapeutic effect of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-related diarrhea in elderly patients. |
| | Auteur | S.J Lewis |
| | Langue et Pays | Anglais, Angleterre |
| | Source de publication | The British Infection Society |
| | Année de publication | 1998 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de SB dans la prévention de la DAA et de l'incidence du CD chez les patients âgés admis dans les services médicaux généraux auxquels on avait prescrit des antibiotiques. |
| Méthode | Type d'étude | Essai contrôlé randomisé contre placebo |
| | Randomisation | Non décrite |
| | Aveugle | Non |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Étude menée au sein du Bristol Royal Infirmary |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 72 patients inclus, 69 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | Groupe SB= âge moyen 75 ans Groupe placebo= âge moyen 77 ans |
| | Critères inclusion | > patient de plus de 65 ans ayant reçu des antibiotiques dans les 24h |
| | Critères exclusion | > antibiothérapie prise au cours des 6 dernières semaines > pathologie intestinale préexistante > SNG > consentement écrit non possible |
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> = 2 x 113mg pendant toute la durée de l'antibiothérapie N=33 |
| Comparateurs | | <u>Groupe placebo</u> = antibiothérapie + placebo N=36 |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | <ul style="list-style-type: none"> > incidence de la DAA > 3 selles molles ou plus dans une période de 24H > évaluation des selles selon l'échelle de Bristol > DAA dû à CD |
| | Analyse statistique | test chi2, test Mann-Whitney |
| | Résultats | Groupe SB= 7/33 DAA Groupe placebo= 5/36 DAA RR=1,53 |
| Discussion | Notes | <ul style="list-style-type: none"> > Aucun effets secondaires attribuable à SB n'a été observé > 4 sujets avaient une diarrhée associée à la toxine CD > Les patients dont les échantillons sont revenus positifs à CD avaient des cycles d'antibiotiques plus longs et étaient hospitalisés plus longtemps |
| Conclusion | | Dans cette étude, il n'y avait aucune preuve que l'utilisation concomitante de SB avec des antibiotiques diminue la survenue de DAA et de diarrhées à CD chez des patients âgés. |

| The lack of therapeutic effect of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-related diarrhea in elderly patients. Lewis | Answer | Score |
|---|----------------------|--------------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Not described | 0 |
| Was the study as blinding? | No | 0 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 4 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|------------------------------------|---|--|
| Article | Titre | Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. |
| | Auteur | Lynne V. McFarland |
| | Langue et Pays | Anglais, USA |
| | Source de publication | The American Journal Of Gastroenterology |
| | Année de publication | 1995 |
| Objectif de l'étude | | Déterminer l'innocuité et l'efficacité d'un nouvel agent préventif SB de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) chez les patients recevant au moins une bêta-lactamine comme antibiotique. (Étude menée sur ATB à spectre large) |
| Méthode | Type d'étude | Étude de groupe parallèle en double aveugle, contrôlée contre placebo multicentrique |
| | Randomisation | Oui par allocation 1/1 |
| | Aveugle | Oui, double aveugle |
| | Intention de traiter | Oui |
| Population | Lieu et date | Étude menée sein de 4 hôpitaux de Washington, Kentucky, Seattle, Missouri Entre Mars 1989 et Décembre 1992 |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 193 patients inclus, 125 ont terminé l'étude mais tous les patients même les non terminés ont été inclus |
| | Âge sexe | <u>Groupe SB</u> = 62/35F ; âge 40+/- 16 <u>Groupe placebo</u> = 63H/33F ; âge 42,3+/-17,7 |
| | Critères inclusion | > adultes hospitalisés 18-86 ans recevant une nouvelle prescription de bêta-lactamine seule ou en association avec un autre antibiotique pendant au moins 48h IV ou per os > pas de diarrhées dans les 24h après l'inclusion |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | | > antibiotique associé commencé dans les 7 jours avant l'inscription |
| | Critères exclusion | <ul style="list-style-type: none"> > immunosuppression > antibiotique donné depuis moins de 48H > patient recevant une pénicilline G ou V (spectre étroit) |
| Intervention | | <u>Groupe SB</u> = antibiothérapie + 1g SB débuté dans les 72h suivant le début de l'antibiothérapie jusqu'à 3 jours après l'antibiothérapie N=97 |
| Comparateurs | | <u>Groupe placebo</u> = antibiothérapie + placebo N=96 |
| Out Comes (Résultats) | Critère de jugement -primaire -secondaire | <ul style="list-style-type: none"> > incidence de la DAA : diarrhée associée à au moins un antibiotique de type bêta-lactamine sans aucune autre étiologie que la diarrhée identifiée > au moins 3 selles par jours pendant au moins 2 jours consécutifs > DAA dû à CD |
| | Analyse statistique | Student t-test, test chi2, Fisher's exact test , Kaplan-Merier method $p < 0,05$ |
| | Résultats | <u>Groupe SB</u>= 7/97 DAA <u>Groupe placebo</u>= 14/96 DAA RR = 0,49 |
| Discussion | Notes | <ul style="list-style-type: none"> >Aucun effets secondaires significatif constatés dans les deux groupes > L'efficacité de SB pour la prévention de la DAA était de 51% > 7 DAA à CD sur 18 avec un RR à 2,9 |
| Conclusion | | L'utilisation prophylactique de SB administrée avec un antibiotique de type bêta-lactamine a entraîné une réduction significative de la DAA sans effets indésirables graves. |

| Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. McFarland | Answer | Score |
|---|--------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Yes | 1 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | Yes | 1 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 8 |

| Tableau extraction de données PICO | | |
|---|---|--|
| Article | Titre | Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. |
| | Auteur | Christina M. Surawicz |
| | Langue et Pays | Anglais, USA |
| | Source de publication | The American Gastroenterological Association |
| | Année de publication | 1989 |
| Objectif de l'étude | | Évaluer l'efficacité de la levure SB dans la prévention de la DAA chez des patients hospitalisés |
| Méthode | Type d'étude | Essai clinique randomisé prospectif en double aveugle contre placebo |
| | Randomisation | Randomisation en bloc 2/1 |
| | Aveugle | Oui, double aveugle |
| | Intention de traiter | Non précisé |
| Population | Lieu et date | Harborview Medical Center, Washington |
| | Échantillon (patients évalués/patients assignés) | 318 patients inclus, 180 ont terminé l'étude |
| | Âge sexe | Age moyen : 47,8+/- 20,1 Sexe : 68,9% H et 66 ;7% F |
| | Critères inclusion | > patients hospitalisés sous antibiotique |
| | Critères exclusion | > diarrhée au cours de la semaine précédente ou dans les 24 h avant le début de l'étude > diarrhée dans les 48 premières heures de l'étude > immunodéficience > insuffisance rénale > grossesse > antibiothérapie depuis moins de 3 jours > patients sous vancomycine ou métronidazole > patients sous antifongiques > patients suivi pendant moins de 8 jours |

| | | |
|----------------------------------|---|--|
| I ntervention | | <u>Groupe SB</u> = antibiothérapie + 1g SB débuté dans les 48h suivant le début de l'antibiothérapie N=116 |
| C omparateurs | | <u>Groupe placebo</u> = antibiothérapie + placebo N=64 |
| O ut Comes (Résultats) | C ritère de jugement -primaire -secondaire | > incidence de la DAA > DAA dû à CD |
| | A nalyse statistique | Student t-test, test chi2 |
| | R ésultats | <u>Groupe SB</u> = 11/116 DAA <u>Groupe placebo</u> = 14/64 DAA RR=0,43 |
| D iscussion | N otes | > Aucun effets secondaires constatés dans les deux groupes. > Les données indiquent que CD n'était pas un pathogène qui a augmenté le risque de DAA chez la plupart des patients de cette étude. > Sur 32 cas positif à CD : 3 DAA dans le groupe SB et 16 DAA dans groupe placebo |
| C onclusion | | Cette étude montre une prévention de la DAA par la souche SB. |

| Prevention of antibiotic-associated diarrhea by <i>Saccharomyces boulardii</i> : a prospective study. Surawicz | Answer | Score |
|---|---------------|----------|
| Was the study described as randomized? | Yes | 1 |
| Was the method of randomization appropriate? | Yes | 1 |
| Was the study as blinding? | Yes | 1 |
| Was the method of blinding appropriate? | Not described | 0 |
| Was there a description of withdrawals and dropouts? | Yes | 1 |
| Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria? | Yes | 1 |
| Was the method used to assess adverse effects described? | No | 0 |
| Were the methods of statistical analysis described? | Yes | 1 |
| TOTAL | | 6 |

| Section/topic | | Checklist item | Reported on page |
|------------------------------------|----|---|-------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. | 1 |
| ABSTRACT | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. | Dos de couverture |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. | 22 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). | 24 |
| METHODS | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. | |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. | 24 |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. | 26 |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. | 27 |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). | 30 |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | 30 |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. | |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. | 30 |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). | |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis. | 31 |

| | | | |
|-------------------------------|----|--|-------|
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). | |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. | 31 |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. | 31 |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. | 35 |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). | 41 |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. | 43 |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. | |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). | 41-42 |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]). | |
| DISCUSSION | | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). | 54 |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). | 56 |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. | 62 |
| FUNDING | | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. | |

BIBLIOGRAPHIE :

1. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1345–6.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978 Mar 9;298(10):531–4.
3. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998 Oct;16(5):292–307.
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014 Aug;11(8):506–14.
5. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1808–12.
6. Marteau P. PLACE DES PROBIOTIQUES DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES DIARRHEES POST-ANTIBIOTIQUES. *Clostridium difficile*. :4.
7. Jones K. Probiotics: Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2010;15(2):160–2.
8. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.
9. ct032165.pdf [Internet]. [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032165.pdf>
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2020 Jan 15];339. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2535>
11. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: /handbook
12. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Sante Publique*. 2014 Dec 5; Vol. 26(5):655–67.
13. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):MR000010.
14. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c332.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1–12.
16. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*. 2015 Jan;15(157):39–44.
17. Ehrhardt S, Guo N, Hinz R, Schoppen S, May J, Reiser M, et al. *Saccharomyces boulardii* to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan;3(1):ofw011.

18. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Mar 1;21(5):583–90.
19. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, Sahin T, Oğuz D, Iştan F, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;17(12):1357–61.
20. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995 Mar;90(3):439–48.
21. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun;107(6):922–31.
22. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter.* 2007 Aug;12(4):309–16.
23. Can M, Beşirbelliöglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2006 Apr;12(4):PI19-22.
24. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002 Nov;97(11):2744–9.
25. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect.* 1998 Mar;36(2):171–4.
26. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology.* 1989 Apr;96(4):981–8.
27. Chang YW, Park YM, Oh CH, Oh SJ, Cho J-H, Kim J-W, et al. Effects of probiotics or broccoli supplementation on *Helicobacter pylori* eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. *Korean J Intern Med.* 2019 Dec 12;
28. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr.* 2004;50(4):234–6.
29. Shan L-S, Hou P, Wang Z-J, Liu F-R, Chen N, Shu L-H, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes.* 2013 Dec 1;4(4):329–34.
30. Clinical Risk Factors for Severe *Clostridium Difficile*-Associated Disease - PubMed [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239754-clinical-risk-factors-for-severe-clostridium-difficile-associated-disease/>
31. Yousuf K, Saklayen MG, Markert RJ, Barde CJ, Gopalswamy N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and chronic renal insufficiency. *South Med J.* 2002 Jul;95(7):681–3.
32. Eddi R, Malik MN, Shakov R, Baddoura WJ, Chandran C, Debari VA. Chronic kidney disease as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Nephrology (Carlton).* 2010 Jun;15(4):471–5.
33. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional

- support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):687–703.
34. *Saccharomyces boulardii* (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettres aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: <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>
35. Invasive infections due to *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levure). *Prescrire Int.* 2007 Jun;16(89):110.
36. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793–801.
37. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2202–22.
38. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):812–22.
39. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Pediatrics.* 2006 Sep 1;149(3):367-372.e1.
40. Probiotics for Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials - PubMed [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908901-probiotics-for-pediatric-antibiotic-associated-diarrhea-a-meta-analysis-of-randomized-placebo-controlled-trials/>
41. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jul;105(7):1636–41.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



Résumé :

Contexte : La diarrhée associée aux antibiotiques est une complication courante de leurs utilisations. Elle peut être toutefois évitée par l'administration de probiotiques. La levure *Saccharomyces boulardii* est l'un des probiotiques le plus couramment utilisé et étudié notamment dans la prévention de la DAA. Cependant son utilisation reste controversée.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de la souche *Saccharomyces boulardii* dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques au sein de tout type de population.

Méthodes : Il s'agit d'une revue systématique de la littérature réalisée selon les recommandations PRISMA, issues du Cochrane Handbook. Les bases de données MEDLINE et CENTRAL ont été interrogées. Une sélection s'est faite d'abord par la lecture des titres et des résumés puis, par la lecture des textes complets. Les essais contrôlés randomisés répondant aux critères d'éligibilité prédéfinis ont été inclus. L'évaluation des risques de biais a été réalisée à l'aide de l'échelle JADAD modifiée.

Résultats : Parmi 411 articles sélectionnés, treize essais cliniques randomisés répondaient aux critères d'inclusion.

Deux études de forts effectifs et de bonne qualité méthodologique ont trouvé un effet neutre alors que les autres études sont en faveur d'une réduction significative de la DAA par *Saccharomyces boulardii*. Une seule étude ne retrouve pas d'efficacité.

Les résultats des treize essais analysés retrouvent une tolérance homogène à cette levure.

Conclusion : Cette revue systématique de la littérature permet donc de conclure à une efficacité hétérogène et à une innocuité globale de *Saccharomyces boulardii* dans la prévention de la DAA. Cependant, ces études, employaient des doses supérieures à celle de l'AMM.

Mots clés : *Saccharomyces boulardii*, levure, probiotiques, diarrhée, antibiotiques, prévention.