



HAL
open science

Évaluation des probiotiques sur le marché officinal et élaboration d'un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques pour le pharmacien d'officine

Florian Bornes

► To cite this version:

Florian Bornes. Évaluation des probiotiques sur le marché officinal et élaboration d'un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques pour le pharmacien d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03474877

HAL Id: dumas-03474877

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03474877v1>

Submitted on 10 Dec 2021

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.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **4 décembre 2020** par

BORNES Florian

Né le 14 novembre 1996 à Bayonne

**EVALUATION DES PROBIOTIQUES SUR LE MARCHÉ
OFFICINAL ET ELABORATION D'UN GUIDE PRATIQUE
D'AIDE AU CONSEIL SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE**

Sous la direction du **Dr. MILLET Sophie**

Membres du jury :

M. **QUIGNARD** Jean-François, Professeur des universités

Mme **MILLET** Sophie, Docteur en pharmacie

Mme **HOORENS** Line, Docteur en pharmacie

Président du jury

Directrice de thèse

Examinatrice

Remerciements

A Madame Millet Sophie, ma directrice de thèse. Merci de m'avoir accompagné depuis le commencement de cette thèse, de m'avoir fait l'honneur de diriger et d'encadrer cette thèse. Enfin, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

A Monsieur Quignard Jean-François, mon président de jury. Merci d'avoir accepté de présider cette thèse et de me faire l'honneur de présider le jury à l'occasion de la soutenance. Merci pour votre temps et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A Madame Hoorens Line, mon maître de stage en officine. Un merci tout particulier de m'avoir accepté au sein de votre pharmacie depuis mon stage officinal d'initiation de deuxième année, puis au cours de ma formation en temps qu'étudiant en pharmacie et pour finir au cours de mon stage de pratique professionnelle de sixième année. Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous, pour tout ce que vous m'avez transmis tout au long de ces années. Merci pour toute l'indépendance et la confiance que vous m'avez accordé au cours de ces années. Je n'oublierai jamais mon passage dans votre pharmacie, et espère que nous allons pouvoir travailler ensemble encore quelques années.

A Monsieur Roux Philippe et à Monsieur Ouazan Maxime de la Coopérative Ospharm, merci infiniment pour votre aide, votre disponibilité et votre temps.

A l'équipe officinale avec qui je travaille, Emilie, Elodie et Marie-Jo. Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous tout au long de ces années. Merci également pour votre bonne humeur et la bonne entente que nous avons partagé dans une ambiance de travail à la fois sérieuse et agréable.

A mes parents et à mon frère. Merci de m'avoir encouragé et soutenu tout au long de ces études. Merci de m'avoir encouragé d'aller vers des études de pharmacie après mon BAC, sans quoi, je ne serais sûrement pas là où j'en suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir supporté quand je faisais les cent pas dans ma chambre ou encore quand je récitais mes cours à voix haute avant les partiels. Merci de m'avoir permis d'étudier dans d'excellentes conditions.

A toute ma famille, mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins. Merci pour tout votre soutien au cours de ces années, merci de m'avoir toujours encouragé.

A mes potes de pharma, Julien, Cora, Chloé... Merci pour tous les moments, les délires, les soirées qu'on a passés ensemble. Sans vous, ces études n'auraient pas été les mêmes ! Je sais que je peux toujours compter sur vous (et pas que pour aller boire un verre) ! Mes années de pharma resteront gravées à jamais.

A mes potes du lycée, Tony, Estelle, Chloé, Bonga et Thomas. Merci pour tout ce que nous avons vécu au cours de ces années. Merci de faire de chaque moment que je passe avec vous un moment unique.

A Emilie, merci de m'avoir supporté durant ces cinq années de pharma. Merci de m'avoir encouragé et motivé et désolé si j'ai passé beaucoup de temps à travailler dans ma chambre ! Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Maintenant nous aurons plus de temps pour profiter !

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	3
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	14
I. Des microbiotes, des dysbioses et des pathologies.....	15
A. Les microbiotes que nous hébergeons.....	15
B. Le microbiote intestinal.....	15
1. L'épithélium intestinal.....	15
2. Définition du microbiote intestinal.....	17
3. Evolution des méthodes d'analyse et notion de métagénome.....	19
4. Notion d'entérotype.....	20
5. Notion de taxonomie bactérienne.....	21
6. L'évolution du microbiote à travers le temps.....	22
a) De la Préhistoire à aujourd'hui.....	22
b) Du nourrisson à la personne âgée.....	23
(1) De la naissance aux trois ans de l'enfant.....	23
(2) Le microbiote chez l'adulte.....	26
(3) Le microbiote chez le sujet âgé.....	26
7. Les différentes fonctions du microbiote intestinal.....	27
a) La digestion des aliments.....	27
(1) La production de métabolites et de gaz.....	27
(2) Le catabolisme des glucides.....	28
(3) Le catabolisme des protéines.....	28
(4) Le catabolisme des lipides.....	28
b) Contribue au fonctionnement de l'épithélium intestinal.....	29
c) « L'effet barrière ».....	29
d) Le développement du système immunitaire.....	30
e) L'axe intestin-cerveaux.....	31
f) Conclusion.....	32
C. Facteurs influençant la composition des microbiotes et répercussions sur la santé.....	33
1. Les différents facteurs.....	33
2. Les dysbioses associées aux maladies.....	35

D.	Les autres microbiotes principaux	35
1.	Le microbiote vaginal.....	35
a)	Composition	35
b)	Fonctions.....	36
c)	Pathologies liées à la dysbiose	36
2.	Le microbiote urinaire	36
a)	Composition	36
b)	Fonctions.....	36
c)	Pathologies liées à la dysbiose	37
3.	Le microbiote buccal.....	37
a)	Composition	37
b)	Fonctions.....	37
c)	Pathologies liées à la dysbiose	37
4.	Le microbiote cutané	38
a)	Composition	38
b)	Fonctions.....	38
c)	Pathologies liées à la dysbiose	38
E.	Conclusion.....	39
II.	Les probiotiques.....	40
A.	Utilisation de bactéries probiotiques dans l'alimentation	40
B.	Définition et principales utilisations thérapeutiques.....	40
1.	Définitions.....	40
2.	L'histoire des probiotiques	41
3.	Principales utilisations thérapeutiques	42
a)	En gastro-entérologie	42
b)	En prévention des infections hivernales	43
c)	Dans la prise en charge de certaines maladies métaboliques	43
d)	Dans la prise en charge de certaines pathologies uro-génitales.....	43
C.	Le rapport de 2001	43
1.	Evaluation des micro-organismes probiotiques.....	44
a)	Sélectionner des souches probiotiques à usage humain	44
b)	Classifier et identifier des souches individuelles	44
c)	Définir et mesurer les avantages des probiotiques pour la santé.....	45
2.	Considérations de sécurité.....	46
a)	La résistance aux antibiotiques	46
b)	L'innocuité des probiotiques.....	46

3.	Questions réglementaires.....	46
a)	Notion de complément alimentaire	46
b)	Un étiquetage approprié.....	47
c)	Surveillance post-commercialisation.....	47
d)	Conclusions de la Consultation sur les probiotiques	47
e)	Les onze recommandations	48
D.	Le rapport de 2002	49
1.	Les tests <i>in vitro</i>	50
2.	Evaluer la sécurité	50
3.	Les tests <i>in vivo</i>	51
4.	La notion d'étiquetage.....	51
E.	Elaboration d'un outil pour l'évaluation des probiotiques commercialisés en France	51
1.	Présentation de l'outil	51
2.	La liste QPS.....	53
F.	Le cadre réglementaire des probiotiques en France.....	54
1.	Règlementation relative aux compléments alimentaires.....	54
2.	Règlementation relative aux allégations nutritionnelles et de santé.....	55
3.	Surveillance post-commercialisation.....	57
G.	Le cadre réglementaire des probiotiques au Canada.....	58
III.	Le marché des probiotiques	61
A.	Dans le monde	61
B.	En France	62
1.	Le marché des compléments alimentaires en France	62
2.	Le marché des probiotiques en France.....	64
a)	Répartition du marché par secteur.....	66
b)	Les dix premiers laboratoires du marché.....	68
c)	Les dix premiers probiotiques du marché.....	69
d)	Prix de vente des probiotiques.....	70
e)	Proportion de probiotiques délivrés sur et hors ordonnance.....	71
IV.	Analyse des principaux probiotiques sur le marché en France	73
A.	Analyse des probiotiques commercialisés par les laboratoires ayant la plus grande part de marché en CAHT	73
1.	Probiotiques commercialisés par le laboratoire PiLeJe	73
a)	LACTIBIANE Référence®	77
b)	LACTIBIANE Tolérance®	79
c)	LACTIBIANE ATB®	82

d)	LACTIBIANE Imedia®	83
e)	LACTIBIANE Cnd 10M®	85
f)	LACTIBIANE Immuno®	87
g)	LACTIBIANE Enfant gouttes® et LACTIBIANE Enfant®	89
h)	LACTIBIANE Voyage®	92
i)	LACTIBIANE Buccodental®	94
j)	LACTIBIANE ALR®	96
k)	LACTIBIANE Iki®	98
l)	LACTIBIANE Topic AD®	100
m)	BABYBIANE Imedia®	101
n)	LACTICHOC®	103
o)	LACTIPLUS®	106
p)	FEMINABIANE Flore Vaginale®	107
q)	FEMINABIANE CBU®	109
r)	Tableau d'évaluation des probiotiques	110
2.	Probiotiques commercialisés par le laboratoire Procter & Gamble Heath France	111
a)	Bion®3 Senior	113
b)	Bion®3 Défense Junior	114
c)	Bion®3 Défense	115
d)	Bion®3 Equilibre	116
e)	Bion®3 Énergie Continue.....	117
f)	Tableau d'évaluation des probiotiques	118
3.	Probiotiques commercialisés par le laboratoire Nutergia	120
a)	ERGYPHILUS® Confort.....	121
b)	ERGYPHILUS® Plus	125
c)	ERGYPHILUS® Intima.....	128
d)	ERGYPHILUS® Enfants	131
e)	ERGYPHILUS® ATB.....	134
f)	Tableau d'évaluation des probiotiques	136
4.	Probiotiques commercialisés par le laboratoire Mayoly Spindler	138
a)	PROBIOLOG® FORT	139
b)	PROBIOLOG® ATB	141
c)	PROBIOLOG® TRANSIT	142
d)	PROBIOLOG® FLORVIS.....	143
e)	PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson	145
f)	PROBIOLOG® DERMA.....	147

g)	Tableau d'évaluation des probiotiques	149
5.	Probiotiques commercialisés par le laboratoire Biocodex	151
a)	ULTRA-LEVURE®	151
b)	ULTRA-BABY®	155
c)	Tableau d'évaluation des probiotiques	156
d)	SYMBIOSYS Alflorex®	157
e)	SYMBIOSYS SPAMODIA®	160
f)	SYMBIOSYS BIFIBABY®	162
g)	SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE®	164
h)	SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®	167
i)	SYMBIOSYS DEFIBABY®	169
j)	SYMBIOSYS CYTALIA®	171
k)	SYMBIOSYS SATYLIA®	173
l)	Tableau d'évaluation des probiotiques	177
B.	Analyse des probiotiques les plus vendus et des probiotiques qui génèrent le plus de CAHT en France	180
1.	BIOGAIA Protectis stilligoutte®	180
2.	Tableau d'évaluation des probiotiques	182
V.	Elaboration d'un outil d'aide au conseil pour le pharmacien d'officine	184
A.	Elaboration de l'outil d'aide au conseil	185
1.	Objectif et contenu de l'outil	185
2.	Portée du document	186
3.	Points importants et limites du guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques	187
B.	Identification des produits probiotiques disponibles pour une pathologie	188
C.	Documents à l'appui et recommandations existantes	192
D.	Guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques	194
1.	Précautions d'emploi	194
2.	Sensibilité de la souche probiotique aux antibiotiques	194
3.	Légende de lecture des fiches conseil du guide pratique	197
4.	Probiotiques conseillés chez les adultes	198
a)	Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée aiguë	198
b)	Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée chronique	199
c)	Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée du voyageur (turista)	200
d)	Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)	201
e)	Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>	202
f)	Probiotiques conseillés pour le traitement de la constipation chronique	203

g)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge du météorisme abdominal / aérocolie	204
h)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de syndrome du côlon irritable (SCI) / Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)	205
i)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH).....	206
j)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de l'allergie / atopie.....	207
k)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge du surpoids / obésité	207
l)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des infections hivernales.....	208
m)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale.....	209
n)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des vaginoses.....	209
o)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la cystite aiguë simple	210
p)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des caries / parodontopathies	210
q)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la dermatite atopique	211
5.	Probiotiques conseillés chez les enfants	212
a)	Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée aiguë (gastroentérite aiguë)	212
b)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la diarrhée du voyageur (turista)	213
c)	Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)	214
d)	Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>	215
e)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des douleurs abdominales liées aux maladies gastro-intestinales fonctionnelles et du syndrome du côlon irritable (SCI)	216
f)	Probiotiques conseillés pour la prévention et le traitement de la colique du nourrisson	217
g)	Probiotiques conseillés en prévention des infections des voies respiratoires supérieures pendant l'hiver.....	218
h)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge des caries / parodontopathies	219
i)	Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la dermatite atopique	220
	Conclusion	221
	Bibliographie	224

Liste des figures

Figure 1 : Illustration de l'environnement auquel Lactobacillus est confronté lors de son processus de colonisation et d'établissement © Inserm, T. Pédrón (7).....	17
Figure 2 : Variation du nombre de micro-organismes et de la composition du microbiote intestinal sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal (issue de Sekirov et al., 2010 (9))	17
Figure 3 : Variation longitudinale de la composition microbienne dans l'intestin (issue de Sekirov et al., 2010 (9))	18
Figure 4 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain. (Figure issue de Cheng et al., 2013). (15).....	20
Figure 5 : Evolution de quelques bactéries représentatives du microbiote intestinal en fonction de l'âge (Figure issue de Tojo et al., 2014 (25)).....	23
Figure 6 : Lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques à usage alimentaire (50).....	49
Figure 7 : Parts du marché mondial des probiotiques en revenu en 2016	61
Figure 8 : Répartition des ventes en pharmacie (issu du dossier de presse de SYNADIET de mars 2018 (69)).....	63
Figure 9 : Répartition par circuit de distribution en part de marché (Inspiré du dossier de presse de SYNADIET de mars 2018 (69))	64
Figure 10 : Evolution du CAHT des probiotiques en France d'octobre 2017 à septembre 2019 : +11,34 %	64
Figure 11 : Evolution du CAHT global en France d'octobre 2017 à septembre 2019 : +2,93 %	65
Figure 12 : Evolution du CAHT des probiotiques et de sa part dans le CAHT global en France d'octobre 2017 à septembre 2019	65
Figure 13 : Répartition de la part du marché des probiotiques en CAHT par secteur, en France d'octobre 2018 à septembre 2019	66
Figure 14 : Répartition des 2,54 % restants en part du marché des probiotiques en CAHT, en France d'octobre 2018 à septembre 2019	66
Figure 15 : Répartition de la part du marché des probiotiques en volume par secteur, en France d'octobre 2018 à septembre 2019	66
Figure 16 : Répartition des 1,43 % restants en part du marché des probiotiques en volume, en France d'octobre 2018 à septembre 2019	67
Figure 17 : Répartition en pourcentage de la part du marché des probiotiques en CAHT, des 10 premiers laboratoires en France d'octobre 2018 à septembre 2019.....	68
Figure 18 : Répartition en pourcentage de la part du marché des probiotiques en volume, des 10 premiers laboratoires en France d'octobre 2018 à septembre 2019.....	68
Figure 19 : Les 10 probiotiques générant le plus de CAHT en France d'octobre 2018 à septembre 2019	69
Figure 20 : Les 10 probiotiques les plus vendus en France d'octobre 2018 à septembre 2019	70
Figure 21 : Proportion en pourcentage du CAHT de probiotiques délivrés avec ordonnance et sans ordonnance, en France d'octobre 2018 à septembre 2019.....	71
Figure 22 : Proportion en pourcentage du volume de probiotiques délivrés avec ordonnance et sans ordonnance, en France d'octobre 2018 à septembre 2019.....	71
Figure 23 : Carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique, d'après Neut et al. (222) .	195
Figure 24 : Adaptation de la carte de sensibilité de Neut et al. aux souches probiotiques faisant parties des produits probiotiques que nous avons analysé	196
Figure 25 : Indices suggérant une application possible des probiotiques pour réduire les symptômes et la gravité des infections à Sars-CoV-2. (Figure adaptée de Bottari et al., 2020 (235))	223

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des espèces du microbiote intestinal (Tableau issu de Frayssinhes L., 2017 (21)).....	22
Tableau 2 : Evaluation des probiotiques.....	52
Tableau 3 : Evaluation des probiotiques avec des souches inscrites à la liste QPS.....	54
Tableau 4 : Tableau des allégations non spécifiques à la souche acceptées pour les probiotiques (62)	60
Tableau 5 : Prix de vente moyen des probiotiques en France d'octobre 2018 à septembre 2019	70
Tableau 6 : Liste des souches probiotiques disponibles chez Genibio (73)	75
Tableau 7 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Référence®	77
Tableau 8 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Tolérance®	79
Tableau 9 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane ATB®	82
Tableau 10 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Imedia®	83
Tableau 11 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Cnd 10M®	85
Tableau 12 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Immuno®	87
Tableau 13 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Enfant gouttes®	89
Tableau 14 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Enfant®	90
Tableau 15 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Voyage®	92
Tableau 16 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Buccodental®	94
Tableau 17 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane ALR®	96
Tableau 18 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane IKI®	98
Tableau 19 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Topic AD®	100
Tableau 20 : Composition et domaine d'utilisation de Babybiane Imedia®	101
Tableau 21 : Probiotiques pour traiter la gastro-entérite aiguë (109)	102
Tableau 22 : Composition et domaine d'utilisation de Lactichoc®	103
Tableau 23 : Composition et domaine d'utilisation de Lactiplus®	106
Tableau 24 : Composition et domaine d'utilisation de Feminabiane Flore vaginale®	107
Tableau 25 : Composition et domaine d'utilisation de Feminabiane CBU®	109
Tableau 26 : Evaluation des probiotiques du laboratoire PiLeJe.....	111
Tableau 28 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Sénior.....	113
Tableau 29 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Défense Junior	114
Tableau 30 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Défense.....	115
Tableau 31 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Equilibre.....	116
Tableau 32 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Energie Continue.....	117
Tableau 33 : Evaluation des probiotiques de la gamme Bion®3	119
Tableau 34 : Composition et domaine d'utilisation de Ergyphilus® Confort.....	121
Tableau 35 : Composition et domaine d'utilisation de Ergyphilus® Plus	125
Tableau 36 : Composition et domaine d'utilisation de Ergyphilus® Intima	128
Tableau 37 : Composition et domaine d'utilisation de Ergyphilus® Enfants	131
Tableau 38 : Composition et domaine d'utilisation de Ergyphilus® ATB	134
Tableau 39 : Evaluation des probiotiques du laboratoire Nutergia.....	137
Tableau 40 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Fort	139
Tableau 41 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® ATB	141
Tableau 42 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Transit.....	142
Tableau 43 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Florvis	143
Tableau 44 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® DIA Enfant-nourrisson	145
Tableau 45 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Derma	147

Tableau 46 : Evaluation des probiotiques du laboratoire Mayoly Spindler	151
Tableau 47 : Composition et domaine d'utilisation d'Ultra-Levure®	151
Tableau 48 : Composition et domaine d'utilisation d'Ultra-Baby®	155
Tableau 49 : Evaluation des probiotiques Ultra-Levure®	157
Tableau 50 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Alflorex®	157
Tableau 51 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Spamodia®	160
Tableau 52 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Bifibaby.....	162
Tableau 53 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defencia Adulte®	164
Tableau 54 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defencia Enfant	167
Tableau 55 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defibaby®	169
Tableau 56 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Cytalia®	171
Tableau 57 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Satyilia®	173
Tableau 58 : Evaluation des probiotiques de la gamme Symbiosys®	178
Tableau 59 : Evaluation de la souche probiotique Hafnia alvei	179
Tableau 60 : Composition et domaine d'utilisation de Biogaia® Gouttes.....	180
Tableau 61 : Evaluation de la souche Lactobacillus reuteri DSM 17938.....	183
Tableau 62 : Les 18 pathologies pouvant être prises en charge à l'officine par des probiotiques	188
Tableau 63 : Récapitulatif des 45 probiotiques dont dispose le pharmacien par laboratoire	188
Tableau 64 : Les 45 probiotiques faisant partis de l'arsenal thérapeutique du pharmacien pour la prise en charge des 18 pathologies.....	189
Tableau 65 : Résumé des recommandations actuelles élaborées par des organisations scientifiques ou des groupes d'experts sur l'utilisation des probiotiques (219)	193

Liste des abréviations

ACIA : Agence Canadienne d'Inspection des Aliments

ADI : Autorité de Dépôt Internationale

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CAGR : *Compound Annual Growth Rate*

CAHT : Chiffre d'Affaire Hors Taxe

CFU : *Colony Forming Unit*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIN : Code International de la Nomenclature

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNCM : Collection Nationale de Culture de Microorganismes

CVV : Candidose vulvo-vaginale

DA : Dermatite Atopique

DAA : Diarrhée Associée aux Antibiotiques

DADFMS : Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales

DT2 : Diabète de type 2

EFSA : *European Food Safety Authority*

ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

FAO : *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FOS : Fructooligosaccharides

GABA : Acide gamma-amino butyrique

GALT : *Gut-associated lymphoid tissue*

GEA : Gastro-entérite aiguë

GRAS : *Generally Recognized As Safe*

IDA : *International Depositary Authority*

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IVRS : Infections des Voies Respiratoires Supérieures

LGG : Lactobacillus rhamnosus GG

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NK : *Natural killer*

NOD : *Nucleotide Oligomerization Domain receptors*

OMA : Otite Moyenne Aiguë

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAMP : *Pathogen-associated molecular pattern*

PDM : Part Du Marché

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PRR : *Pattern Recognition Receptor*

QPS : *Qualified Presumption of Safety*

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RDP : *Ribosomal data base project*

SCI : Syndrome du Côlon Irritable

SCORAD : *Scoring atopic dermatitis*

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SRAS-CoV-2 : Infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SYNADIET : Syndicat National des Compléments Alimentaires

TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux

TGF : *Transforming Growth Factor*

TLR : *Toll-like receptors*

TNF : *Tumor Necrosis Factors*

UE : Union Européenne

UFC : Unité Formant Colonie

UFR : Unité de formation et de recherche

VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

WGO : *World Gastroenterology Organisation*

Introduction

Les découvertes sur le microbiote sont récentes dans l'histoire de la médecine et il reste encore tant de choses à découvrir ! Néanmoins, on entend de plus en plus parler de « microbiote », « prébiotiques », « probiotiques » ou encore de « symbiotiques » mais qu'en est-il de l'état actuel des connaissances sur ce sujet ?

De nombreuses études sont d'ores et déjà publiées et montrent les divers rôles de ce microbiote et son impact sur la santé. Les chercheurs ont donc commencé à tester des prébiotiques et des probiotiques afin d'observer les effets qu'ils entraînent sur le microbiote et donc sur la santé des individus.

Certaines souches de probiotiques ont déjà montré leur efficacité dans certaines pathologies, en gastroentérologie, en allergologie et pour la sphère génito-urinaire et sont de ce fait recommandées par les sociétés savantes. Cependant, leurs effets bénéfiques sont parfois contestés dans certaines indications, par manque d'études solides.

Cela étant, le marché des probiotiques ne cesse de prendre de l'ampleur d'années en années, et ce depuis plusieurs années maintenant. Si les preuves des bénéfices des probiotiques restent encore limitées, différents laboratoires se sont lancés dans ce marché prometteur, n'hésitant pas à user de différentes stratégies marketing pour vanter les mérites de leurs produits.

Ainsi, les potentiels acheteurs peuvent retrouver ces probiotiques, qui sont pour la plupart des compléments alimentaires, en pharmacie mais aussi en vente directe / à distance, en circuits spécialisés (bio, diététique, etc.), en grande et moyenne surfaces (GMS) et en parapharmacie.

L'objectif de cette thèse est **d'analyser les principaux probiotiques commercialisés en France sur le marché officiel** afin d'élaborer par la suite un **outil d'aide au conseil pour le pharmacien d'officine**, qui servira d'une part pour un conseil associé à une ordonnance mais aussi pour un conseil associé à une demande spontanée.

Dans une première partie, nous aborderons rapidement les **principaux microbiotes** qui constituent notre organisme et leurs différents rôles. Puis, nous parlerons des différentes **dysbioses** pouvant les affecter et des différentes **pathologies associées**.

Dans une seconde partie, nous nous focaliserons sur les **probiotiques** avec dans un premier temps une synthèse des recommandations existantes concernant l'**évaluation** de ces probiotiques. Dans un souci d'application pratique de ces recommandations sur l'évaluation des probiotiques, nous élaborerons un **outil** facilement utilisable pour l'évaluation des probiotiques. Nous ferons un point sur le **cadre réglementaire** en vigueur concernant les probiotiques.

Dans une troisième partie, nous analyserons le **marché des probiotiques en France** afin de **sélectionner les probiotiques** dont nous allons parler dans cette thèse.

Une fois ces probiotiques sélectionnés, nous étudierons dans une quatrième partie la **composition en souches probiotiques** et les **études** relatives aux principaux probiotiques commercialisés en France.

Pour finir, dans la cinquième et dernière partie, nous élaborerons, en nous appuyant sur nos analyses et sur les recommandations existantes émises par les sociétés savantes, un « **Guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques** » afin d'accompagner au mieux le pharmacien d'officine dans ses conseils associés à une ordonnance et ses conseils associés à une demande spontanée, en fonction de l'arsenal thérapeutique en termes de probiotiques dont il dispose sur le marché.

I. Des microbiotes, des dysbioses et des pathologies

A. Les microbiotes que nous hébergeons

Le microbiote est défini comme **l'ensemble des micro-organismes** (bactéries, eucaryotes : avec les levures, archées : avec les archées méthanogènes et virus) **vivant dans un milieu déterminé**. (1) Notre organisme n'héberge pas un microbiote, mais bien **des microbiotes**. Nous pouvons ainsi parler de **microbiote buccal, vaginal, cutané** et le plus étudié : le microbiote **intestinal**, communément appelé la flore intestinale.

En réalité, ces microorganismes sont présents dans tout le corps et principalement sur les surfaces externes et internes. Ces microbiotes constituent de véritables écosystèmes composés de différents micro-organismes, **vivant en équilibre dans un environnement spécifique** et **interagissant avec celui-ci**. Ce microbiote est également appelé flore microbienne ou encore flore commensale.

Le **commensalisme** désigne un « phénomène de cohabitation entre deux entités organiques dont l'une abrite l'autre et le nourrit, sans réciprocité ni dangerosité ». (2) En réalité cette cohabitation avec nos bactéries commensales va plus loin qu'une simple relation de commensalisme au vu du fait que celles-ci ont de nombreuses fonctions indispensables au bon fonctionnement de notre organisme, impactant directement notre santé. Il me semble qu'il serait plus approprié de parler plutôt de **symbiose** qui se définit par une « association biologique durable et réciproque entre deux ou plusieurs organismes vivants. » (3) En effet, cette association étroite que notre organisme a avec ces microbiotes, ces différents micro-organismes sur et dans notre corps depuis notre naissance et jusqu'à notre mort est **mutuellement bénéfique**, voire indispensable à notre survie mais aussi à celle de ces micro-organismes. (4)

Quand on parle de « notre microbiote », en réalité on parle des différentes flores commensales qu'on héberge et qui sont en interaction constante avec notre peau, nos muqueuses, etc. « Nous avons trois flores principales : la **flore cutanée**, la **flore bucco-pharyngée** et la **flore digestive**. » (5) Mais nous avons aussi des flores plus spécifiques sur nos muqueuses : la flore oculaire, la flore nasale, la flore vaginale, la flore urinaire, etc.

Par exemple, on sait aujourd'hui que si la flore vaginale est **déséquilibrée**, on parle de « **dysbiose** », il y a de fortes chances qu'une mycose vaginale se développe. Cette candidose se développe du fait de la diminution du nombre de bonnes bactéries bénéfiques. En effet, une levure présente naturellement au niveau vaginal : *Candida albicans*, va pouvoir proliférer du fait qu'elle a plus de place pour se développer. C'est pourquoi dans ce type de pathologie, on associe souvent au traitement antimycosique des probiotiques pour rééquilibrer cette flore vaginale.

Cet exemple permet de bien illustrer le lien entre microbiote, dysbiose, pathologie et probiotique.

B. Le microbiote intestinal

1. L'épithélium intestinal

La paroi intestinale (intestin grêle et côlon) est composée de quatre membranes : la **muqueuse**, la **sous-muqueuse**, la **muscleuse** et la **séreuse**.

« La muqueuse est bordée par un **épithélium** spécialisé où l'on dénombre quatre types de cellules épithéliales : les **entérocytes**, les **cellules en gobelet**, les **cellules de Paneth** et les **cellules endocrines**. L'épithélium a une capacité permanente de renouvellement et est remplacé tous les 4-5 jours chez

l'homme, ce qui correspond à la production d'environ dix milliards de cellules nouvelles chaque jour. »(5)

La cellule épithéliale (ou entérocyte), est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium intestinal. Son rôle principal est l'assimilation de **l'eau**, des **électrolytes** et des **nutriments**.

« Ces cellules sont recouvertes d'une enveloppe formée de glycoprotéines, glycocalix, qui héberge de nombreuses hydrolases impliquées dans la digestion. Il existe des **cellules à mucus** (cellules caliciformes ou cellules en gobelet), des **cellules de Paneth**, des **cellules endocrines** et quelques **lymphocytes intra-épithéliaux** (LIE), dispersés parmi les entérocytes. »(5)

Les cellules de Paneth (situées au fond des cryptes), renferment des **substances antimicrobiennes**, principalement les **défensines**, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale. Ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec la flore bactérienne. L'activité antimicrobienne des défensines passe par une perméabilisation de la membrane des pathogènes cibles. Ceci permet de **réguler la densité et la constitution de la flore microbienne** de la lumière intestinale.(5)

L'épithélium intestinal a un rôle très important de barrière.

- **Barrière physique** : à l'aide d'un complexe jonctionnel intercellulaire mais aussi du mucus sécrété par les cellules en gobelet. Le mucus limite la pénétration des molécules et des micro-organismes en fonction de leur charge et de leur taille. Il est « colonisé en permanence par des micro-organismes du microbiote, saturant ainsi les sites de fixation et empêchant la fixation des autres germes, ce qui facilite leur élimination par le transit intestinal ». (5)
- **Barrière chimique et immunitaire** : le mucus participe à l'immunité innée. L'épithélium intestinal a également un rôle dans l'immunité adaptative. La cellule épithéliale possède des moyens de communication avec la flore bactérienne luminale, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques : les PRR (*pattern recognition receptor*) (comprenant les TLR (*Toll-like receptors*) et les NOD (*nucleotide oligomerization domain receptors*)) qui reconnaissent certains produits bactériens : les PAMP (*Pathogen-associated molecular pattern*). (5)

La cellule épithéliale permet de maintenir un **état de tolérance** vis-à-vis de la flore commensale via la sécrétion de certaines cytokines tandis qu'en présence d'un agent pathogène elle va sécréter des chimiokines pro-inflammatoires. « La reconnaissance des micro-organismes du microbiote par les cellules épithéliales est donc indispensable pour **assurer l'homéostasie de la barrière intestinale** et sa protection contre les agressions. »(5)

« L'homéostasie intestinale repose essentiellement sur l'intégrité des cellules épithéliales, processus complexe impliquant un **équilibre** avec la **flore intestinale**, le **système immunitaire** et les **dépenses énergétiques** liées au métabolisme. »(6)

Le microbiote intestinal est localisé principalement dans l'intestin grêle et le côlon. Il est réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur que forme le mucus intestinal sur l'épithélium intestinal.(7)

L'image ci-contre représente le « microbiote (marquage rouge par la méthode FISH) et intestin (marquage vert/conversion DAPI). Mise en évidence du **positionnement de la flore intestinale commensale** pour l'essentiel à distance de la surface épithéliale du fait de la présence de mucus et des molécules antimicrobiennes à qui il sert de matrice. » (7)

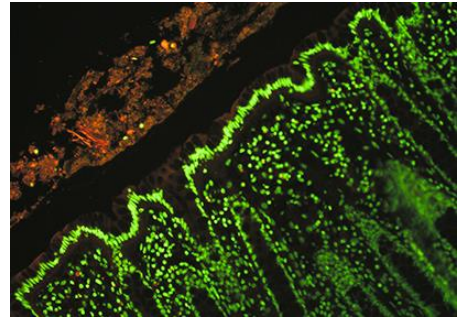


Figure 1 : Illustration de l'environnement auquel *Lactobacillus* est confronté lors de son processus de colonisation et d'établissement © Inserm, T. Pédrón (7)

Le microbiote intestinal exerce une grande influence sur la maturation du tube digestif, en particulier sur la forme et l'épaisseur de la muqueuse intestinale, la production de mucus, l'irrigation des cellules de l'intestin et l'activité enzymatique de la muqueuse.(8)

2. Définition du microbiote intestinal

Le microbiote qui a fait l'objet du plus d'études scientifiques, du fait de ses différentes **fonctions majeures** mais aussi du fait de son importance tant **qualitativement** que **quantitativement** est le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal est localisé **principalement au niveau de l'intestin grêle et du côlon**. En effet, c'est à ce niveau que l'environnement est le plus favorable au développement des bactéries.

L'acidité gastrique est tellement importante que la paroi de l'estomac est presque stérile du fait que peu de bactéries peuvent survivre dans un tel environnement. Le microbiote intestinal est donc retrouvé plus précisément entre la lumière du tube digestif et le mucus intestinal. Ce dernier recouvre l'épithélium intestinal et a un rôle protecteur de la muqueuse intestinale. (7)

Ce microbiote intestinal est composé de plusieurs populations bactériennes qui sont réparties différemment en fonction de la localisation dans le tube digestif (on parle de **niche écologique**). Ainsi, on retrouvera des populations bactériennes quantitativement et qualitativement différentes que l'on soit dans la cavité buccale, dans l'estomac, dans l'intestin grêle, dans le côlon ou dans le rectum. Ceci est dû au fait qu'on trouvera des bactéries différentes en fonction des niches spécifiques retrouvées tout au long du tractus digestif. On observe qu'en allant du tractus gastro-intestinal proximal vers le tractus gastro-intestinal distal, le nombre de bactéries et la diversité bactérienne augmentent. (9)

La figure 2 ci-contre (issue de Sekirov et al., 2010 (9)) représente la variation du **nombre** de micro-organismes et de la **composition** du microbiote intestinal sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal.

On retrouve dans l'estomac environ 10^1 bactéries/g, ce qui se comprend facilement du fait que celui-ci est le milieu « le plus hostile » du fait de son acidité importante. L'estomac est en fait un milieu oxygéné et acide où on retrouvera des bactéries aérobies (principalement *Lactobacillus*, *Veillonella* et *Helicobacter*). (7,9)

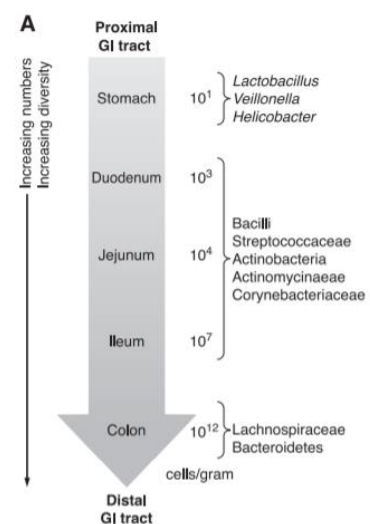


Figure 2 : Variation du nombre de micro-organismes et de la composition du microbiote intestinal sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal (issue de Sekirov et al., 2010 (9))

Au niveau de l'intestin grêle, l'acidité diminue et l'oxygène se raréfie progressivement. On passe de 10^3 bactéries/g dans le duodénum, à 10^4 bactéries/g dans le jéjunum, à 10^7 bactéries/g dans l'iléon (principalement *Bacilli*, *Streptococcaceae*, *Actinobacteria*, *Actinomycinaeae*, *Corynebacteriaceae*). (7,9)

Pour finir, c'est dans le côlon, le milieu le plus favorable, sans oxygène ni acidité, qu'on retrouve le plus grand nombre de bactéries avec 10^{12} bactéries/g (principalement *Lachnospiraceae* et *Bacteroidetes*). (7,9)

La figure 3 ci-dessous (issue de Sekirov et al., 2010 (9)) représente la variation longitudinale de la composition microbienne dans l'intestin. Le type de bactérie varie aussi transversalement, entre la muqueuse intestinale et la lumière de l'intestin. En effet, au niveau de la surface épithéliale et de la couche de mucus, on retrouvera principalement *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Enterococcus* alors qu'au niveau de la lumière intestinale on retrouvera plutôt *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Ruminococcus*. (9)

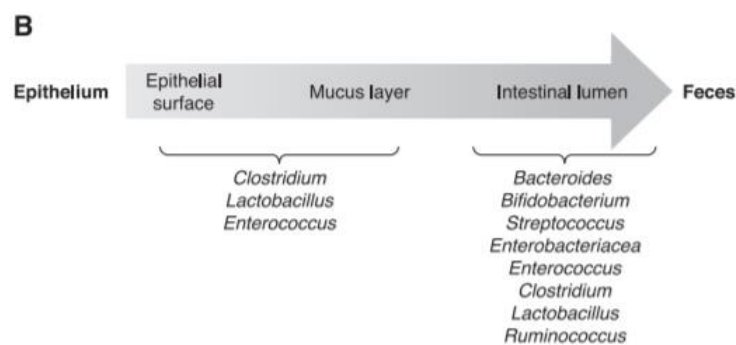


Figure 3 : Variation longitudinale de la composition microbienne dans l'intestin (issue de Sekirov et al., 2010 (9))

Le microbiote intestinal d'un adulte sain est composé d'environ 1 000 milliards (10^{12}) à 100 000 milliards (10^{14}) de micro-organismes. (1,7) Soit deux à dix fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre organisme. Dans un gramme de selles, on trouve environ 100 milliards de bactéries. Et, chez l'adulte, le poids de toutes nos bactéries intestinales est d'environ 1,5 à 2kg.(7,10) Les bactéries sont 2 à 3 fois plus nombreuses que le nombre d'eucaryotes et d'archées (11). En revanche, il y aurait autant de bactéries que de virus.

Le volume, la masse, et les nombreuses fonctions de ce microbiote intestinal ont fait que certains auteurs disent qu'on pourrait même le considérer comme « un nouvel organe ». (10)

Une étude réalisée sur une cohorte de 124 individus d'origine européenne a permis d'établir un catalogue de gènes microbiens intestinaux humains non redondants. Ce catalogue contenant 3,3 millions de gènes microbiens comprend plus de 86% de gènes prévalents hébergés par la cohorte. Cela signifie **qu'une grande partie des gènes microbiens intestinaux sont partagés d'un individu à un autre** (c'est ce que l'on appelle le **pool commun**). Les chercheurs ont constaté que près de 40% des gènes de chaque individu sont partagés avec au moins la moitié des individus de la cohorte. Néanmoins, un certain nombre de gènes uniques ont été trouvés dans chaque individu, et ceux sont ces gènes qui font que **le microbiote de chaque individu est différent**. (11)

Environ un millier d'espèces bactériennes intestinales ont été identifiées et chaque individu en abriterait environ 170. Environ **un tiers de ces espèces seraient partagées entre les individus**, mais ceux sont les deux tiers restants, d'espèces bactériennes propres à un individu, qui rendent le microbiote de chaque individu **unique**. Le microbiote d'un individu comporterait entre 200 000 et 800 000 gènes bactériens, soit presque dix fois plus que notre propre génome : nos cellules comportant environ 20 000 gènes. (12)

Certains auteurs comparent même le microbiote d'un individu à une **empreinte digitale** ou à un « code barre » bactérien unique, il n'y en a pas deux totalement identiques.

Ce microbiote, unique tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif, comporterait néanmoins un « **socle commun** de 15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote ». (7)

Pour finir, le microbiote évolue également au cours de la vie avec **l'âge**, les **habitudes alimentaires**, les **maladies**, le **poids**, et le traitement par certains **médicaments**, particulièrement par les antibiotiques.

3. Evolution des méthodes d'analyse et notion de métagénome

L'analyse bactériologique précise de cet écosystème par les **méthodes de culture classiques** est impossible car plus de 70% des bactéries composant le microbiote intestinal d'un adulte ne sont pas cultivables ou difficilement cultivables et donc non identifiables. (13) Jusqu'aux années 1980, par ces techniques de culture, seulement 30% environ des micro-organismes présents dans le microbiote étaient connus. (14)

C'est le développement des **techniques de biologie moléculaires** (génomique, protéomique, etc.) qui a permis une analyse précise du microbiote via **l'analyse de l'ADN et de l'ARN bactérien** retrouvé au niveau intestinal.

Les différents **séquençages à haut débit** de l'ensemble de l'ADN retrouvé dans les échantillons prélevés nous ont permis d'identifier « le **métagénome bactérien intestinal dominant**, c'est-à-dire la presque totalité (90%) des gènes des bactéries dominantes de l'écosystème microbien intestinal. » Certaines études prouveraient même que ce véritable écosystème est composé de plus de 7 millions de gènes soit 350 fois le génome humain ! (13) L'identification de l'ensemble de ces gènes a permis de comprendre bon nombre de fonctions de ce microbiote.

L'étude MétaHIT coordonnée par l'Inra a été la première étude qui a identifié des centaines d'espèces bactériennes inconnues auparavant, démontrant ainsi l'extrême richesse de la flore intestinale. Elle avait pour objectif **d'identifier l'ensemble des métagénomés**, qui sont donc les génomes microbiens intestinaux, à l'aide du **séquençage haut débit** d'échantillons de selles.

Au total, elle a identifié 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, dont la majorité d'origine bactérienne. Elle a montré que dans le microbiote intestinal d'un individu, on retrouve en moyenne 540 000 gènes microbiens, soit environ 160 espèces, réparties en **7 phyla différents**. (7) Ainsi, on retrouve du phylum le plus représenté au moins représenté : les **Firmicutes**, les **Bacteroidetes**, les **Actinobacteria**, les **Proteobacteria**, les **Verrucomicrobia** et pour finir en moindre proportion les **Fusobacteria** et les **Spirochaetes**. (15)

L'analyse de la composition du microbiote intestinal en taxa a permis de montrer la **dominance** de quelques phyla. Ainsi, le microbiote intestinal est composé à 90% de deux phyla : les **Firmicutes** (de 60 à 80%) et les **Bacteroidetes** (de 15 à 30%). (15)

C'est dans le phylum des Firmicutes qu'on retrouve les *Bacilli* : avec les ***Lactobacillus*** et ***Enterococcus***. Il est majoritairement composé de bactéries appartenant aux Clostridia du groupe XIVa et du groupe IV tel que par exemple *Ruminococcus* et *Faecalibacterium prausnitzii*. (15,16)

Dans le phylum des Bacteroidetes, on retrouve toutes les espèces de ***Bacteroides*** (*B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, et *B. caccae*) et de ***Prevotella***. (15,16)

Cependant, certains autres phyla, bien que minoritaires n'en sont pas moins très importants et participent à de nombreuses fonctions. Nous pouvons citer particulièrement les Actinobacteria (de 2 à 25%) où nous allons retrouver les *Bifidobacterium*, les Proteobacteria (de 1 à 2%) où nous allons retrouver les *Enterobacteriaceae* et les Verrucomicrobia (de 1 à 2%). (15)

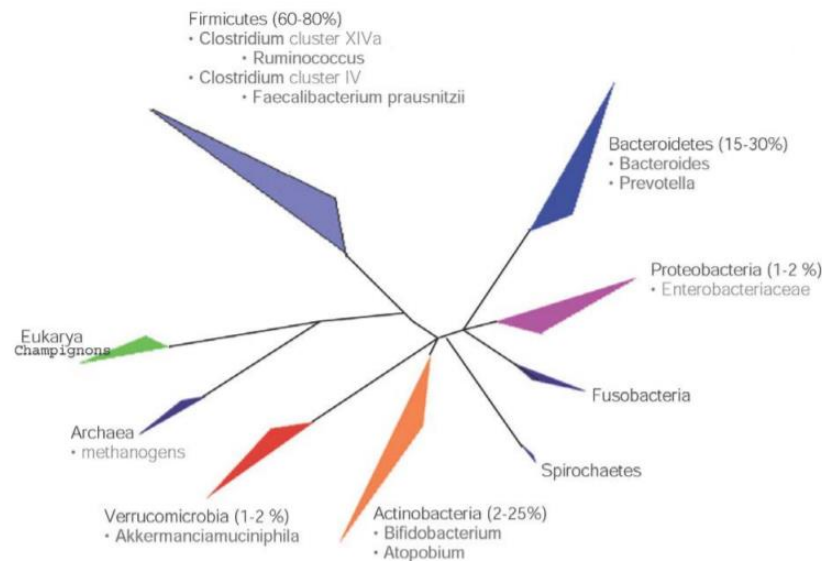


Figure 4 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain. (Figure issue de Cheng et al., 2013). (15)

Entre parenthèse, la proportion des différents phyla dans le microbiote intestinal total est précisée. Les groupes, genres et espèces bactériennes qui peuvent être importants pour la santé humaine sont indiqués. (15)

4. Notion d'entérotype

Dans la population, on pourrait distinguer des **groupes homogènes de population**, selon la nature des espèces qui prédominent dans leur microbiote.(7) On distingue en fait **trois groupes, ou plutôt entérotypes principaux**. Ces « signatures bactériennes » ont été identifiées par les chercheurs du MétaHIT. Cette classification est indépendante de l'origine géographique, de l'état de santé, du sexe, ou de l'âge de l'individu. Elle est caractérisée par **l'abondance de certains types de bactéries** mais aussi par **leur potentiel génétique**, c'est-à-dire les fonctions exprimées par ces bactéries. (17)

Le terme « **entérotype** » fait en fait référence à la stratification du microbiote intestinal humain. (18)

« Le microbiote intestinal varie largement selon les individus à l'échelle du temps et de l'espace, ce qui a été considéré comme un obstacle aux applications médicales basées sur le microbiome intestinal. Le concept d'entérotype soulevé en 2011 pourrait permettre de surmonter cet obstacle. »(18)

« L'essence de l'entérotypage est de **stratifier le microbiome intestinal humain**, servant de processus de réduction de la dimensionnalité pour réduire la variation globale du microbiome en quelques catégories. Ces catégories, appelées « entérotypes », ont été signalées à l'origine comme « des zones densément peuplées dans un espace multidimensionnel de composition communautaire », ce qui signifie qu'elles ne sont pas clairement délimitées, tout comme les groupes sanguins humains ».(18)

Le concept d'entérotype peut également être étendu aux autres microbiotes provenant d'autres sites du corps humain (ex : microbiote vaginal, microbiote buccal, etc).(18)

L'entérotipe 1 est caractérisé par une proportion plus élevée de **bactéries du genre *Bacteroides***, mais aussi par la forte présence de gènes nécessaires à la synthèse des vitamines B7 et B2.

L'entérotipe 2 est caractérisé par une proportion plus élevée de **bactéries du genre *Prevotella*** et en gènes responsables de la synthèse de la vitamine B1.

L'entérotipe 3, le plus fréquent dans la population, est caractérisé par une proportion plus élevée de **bactéries du genre *Ruminococcus***.

La découverte de ces entérotypes pourrait expliquer les variations interindividuelles des effets d'un régime alimentaire ou de certains médicaments. Dans le futur, l'entérotipe d'un individu pourrait même être pris en compte pour définir une prise en charge thérapeutique ou nutritionnelle personnalisée. (17)

Ces trois entérotypes peuvent se modifier au cours de la vie, cependant il existe un phénomène de **résilience**. C'est-à-dire que le microbiote intestinal tend à retourner à sa composition initiale. (19)

5. Notion de taxonomie bactérienne

L'analyse du microbiote par certains chercheurs ne se limite pas aux phyla ou aux genres bactériens. Certains d'entre eux abordent plus précisément la notion d'**espèce** voire même de **souche** bactérienne.

L'objectif de certains chercheurs est de sélectionner certaines bactéries présentes dans le microbiote, de les identifier, de comprendre leurs fonctions et leurs éventuels effets bénéfiques pour la santé. Une fois sélectionnée et identifiée comme ayant des effets bénéfiques pour la santé, cette souche bactérienne pourra éventuellement faire l'objet d'une utilisation en tant que probiotique.

Afin de comprendre comment sont classées les bactéries, prenons l'exemple d'une bactérie : *Lactobacillus acidophilus* et détaillons les différents rangs taxonomiques de la classification des bactéries.

- Domaine : Bacteria
- Phylum : Firmicutes
- Classe : Bacilli
- Ordre : Lactobacillales
- Famille : *Lactobacillaceae*
- Genre : *Lactobacillus*
- Espèce : *Lactobacillus acidophilus* (20)

Pour finir, on caractérise une bactérie par sa souche. Ex : *Lactobacillus acidophilus* LA 401.

Le tableau ci-dessous, issu de Frayssinhes L., 2017 (21), présente une classification des espèces du microbiote intestinal en détaillant les différents rangs taxonomiques.

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiacées	Clostridium	<i>C.difficile</i>
			Ruminococcacées	Ruminococcus	<i>R. obeum</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillacées	Lactobacillus	<i>L.acidophilus, L.helveticus, L.casei</i>
			Enterococcacées	Enterococcus	<i>E. faecalis, E. faecium</i>
			Streptococcacées	Streptococcus	<i>S.salivarius, S.mitis, S.pyrogenes, S.pneumoniae</i>
	Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidacées	Bacteroides
Prevotellacées				Prevotella	<i>P.multisaccharivorax</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriacées	Bifidobacterium	<i>B.longum, B.lactis, B.bifidum</i>
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriacées	Escherichia	<i>E. coli</i>
	Epsilon proteobacteria	Campylobacterales		Helicobacter	<i>H.pylori</i>

Tableau 1 : Classification des espèces du microbiote intestinal (Tableau issu de Frayssinhes L., 2017 (21))

6. L'évolution du microbiote à travers le temps

a) De la Préhistoire à aujourd'hui

La composition de notre microbiote intestinal a évolué au cours du temps. Elle a été influencée par **l'évolution des conditions de vie et de l'alimentation**.

La diversité de ce microbiote a progressivement diminuée, du fait de **l'hygiène** de plus en plus importante au quotidien, de notre **environnement** de plus en plus aseptique. Mais aussi, du fait de **l'alimentation** moins diversifiée, l'utilisation d'aliments transformés, issus de l'industrie alimentaire, au détriment d'une alimentation plus saine et plus diversifiée.

Nos habitudes alimentaires ont un impact tel, qu'on retrouve un microbiote intestinal différent en fonction des populations dans le monde. Par exemple, la composition du microbiote d'un africain sera différente de celle d'un asiatique ou d'un occidental.

En parallèle de l'évolution des habitudes alimentaires et de l'évolution de notre environnement, il y a également eu une **évolution de la médecine**, avec l'invention de médicaments, dont les antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à proton, etc. qui ont un impact direct sur le microbiote.

L'espèce humaine a donc vu d'énormes changements qui ont littéralement modifié le microbiote au fil du temps. L'Homme au Paléolithique devait chasser pour se nourrir, puis le Néolithique a vu le développement de l'agriculture, avec une sédentarisation progressive des Hommes. Puis, à l'ère moderne, l'Homme est très sédentaire, il ne doit plus chasser ou pêcher pour se nourrir, il se nourrit d'aliments issus d'une agriculture intensive, avec l'utilisation de plusieurs produits chimiques pour améliorer le rendement, on a même vu apparaître des organismes génétiquement modifiés (OGM), sans parler de l'utilisation quotidienne d'aliments transformés. Nos aliments doivent être conservés, on retrouve donc des conservateurs et autres additifs, et nos aliments sont « aseptisés », pour éviter le développement de moisissures ou autres germes.

Cependant, **nos bactéries digestives n'ont pas pu évoluer aussi vite que notre régime alimentaire**. Et ces bactéries, qui à l'époque où notre alimentation apportait peu de calories, avec des périodes de famine, nous aidaient à récupérer le maximum de calories, ne sont plus vraiment adaptées à une

époque de surconsommation alimentaire, où nous manquons rarement de nourriture dans les pays industrialisés.

Aujourd'hui nos repas sont riches en sucres (sucres rapides et sucres lents) et en graisses mais, ils sont pauvres en fibres. Le problème est que nos bactéries tentent toujours d'extraire le plus de calories possibles de nos apports alimentaires, comme à l'époque où nous souffrions de nombreuses carences. Du fait qu'elles ne sont pas adaptées à notre alimentation contemporaine, cela va participer à **l'apparition de dysbioses et de maladies**. (10) Plusieurs études ont montré que si on lui laisse le temps, le microbiote s'adapte aux apports alimentaires particuliers de chaque population. (10)

b) Du nourrisson à la personne âgée

Nous pouvons nous poser les questions suivantes : d'où vient notre microbiote ? Comment s'est-il constitué pour former au final ce microbiote qui nous est propre ?

En fait, le microbiote intestinal va suivre un long **cycle de maturation** tout au long de notre vie. Il va avoir une **période d'immaturité**, qui va être la phase de maturation la plus importante du microbiote, car c'est à ce moment qu'il va se former, se diversifier, pour enfin atteindre la composition qu'il gardera plus ou moins à l'âge adulte, on parlera alors de **microbiote mature** ou de type adulte. Ensuite, il y aura une longue période où ce microbiote, malgré le fait qu'il soit dit « mature » pourra toujours être modifié par certains facteurs. Puis, il y aura des variations de ce microbiote chez le sujet âgé.

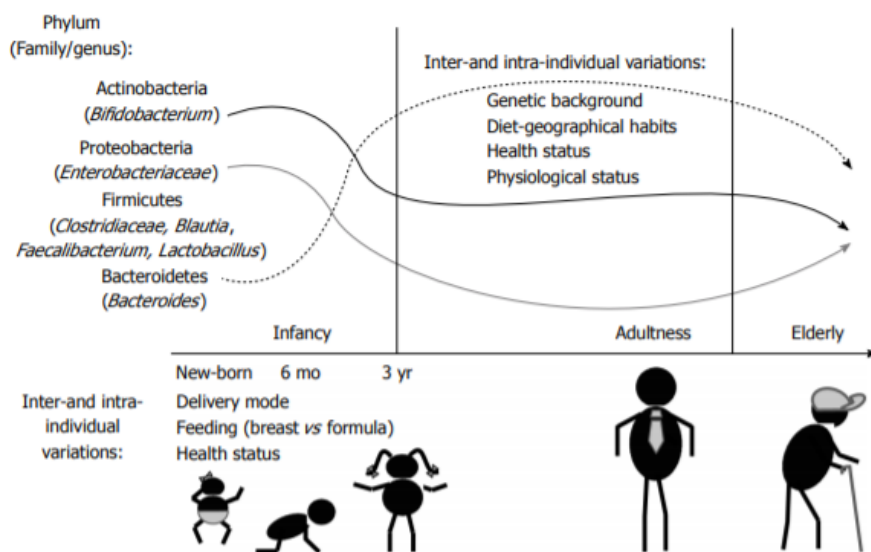


Figure 5 : Evolution de quelques bactéries représentatives du microbiote intestinal en fonction de l'âge (Figure issue de Tojo et al., 2014 (25))

(1) De la naissance aux trois ans de l'enfant

Il y a quelques années on pensait que quand le fœtus était encore dans l'utérus de sa mère, il n'avait pas encore de microbiote car l'environnement dans lequel il évoluait était **stérile**. Cependant, certaines études récentes ont découvert la présence de bactéries, d'ADN bactérien ou de produits bactériens dans le liquide amniotique et le placenta (22) ou encore dans le méconium (23), prouvant l'initiation de la colonisation bactérienne de la mère à l'enfant *in utero*.

La **colonisation** de notre intestin par diverses bactéries et levures et la constitution de notre premier microbiote va réellement débuter **au cours de l'accouchement**. Plus précisément, elle va débuter lors de la rupture des membranes. C'est à ce moment que nous allons être au contact pour la première fois

de notre mère et de l'environnement extérieur et donc obligatoirement, c'est aussi notre **première rencontre avec des bactéries**.(10)

Les premières espèces bactériennes à s'implanter sont des **staphylocoques**, des **entérocoques** et des **entérobactéries**. Ceux sont des **bactéries aérobies-anaérobies facultatives** qui vont très rapidement proliférer et consommer l'oxygène présent dans le tube digestif.

A partir de cet instant (aux environs du troisième jour de vie), des **bactéries anaérobies strictes** vont pouvoir se développer aux côtés de ces bactéries aérobies-anaérobies facultatives. C'est donc avec l'arrivée des bactéries anaérobies strictes que vont se développer les trois principaux phyla dont nous avons parlé. Tout d'abord, les Actinobacteria avec le genre **Bifidobacterium** (24) qui peut atteindre de 60 à 90% de la population bactérienne chez les nouveau-nés allaités, car elles sont apportées par le lait maternel. (15) Puis, les Bacteroidetes avec le genre **Bacteroides** et les Firmicutes avec le genre **Clostridium**. (24) Ces micro-organismes anaérobies strictes, s'établissent progressivement et contribuent à une diminution progressive des anaérobies facultatifs au cours du temps.(25) Les différentes expositions à de nouvelles bactéries de l'environnement ou de l'alimentation vont conduire à une **forte variabilité inter-individuelle**. (24)

Il a été prouvé que le **mode d'accouchement** influait sur la composition du microbiote du nouveau-né.

Si on naît en césarienne, on sera plutôt au contact de la **flore cutanée** de notre mère alors que si on naît par les voies naturelles, on sera plutôt au contact de la **flore vaginale et anale** de notre mère. Le mode d'accouchement est très important pour l'acquisition du microbiote.

En quelques minutes seulement, le nouveau-né va être colonisé par certains types de bactéries. Si l'enfant naît par césarienne il sera de ce fait colonisé par un microbiote cutané préalablement désinfecté, c'est donc une **flore aseptisée** qui colonisera l'enfant. Au début de la vie, il a été prouvé que le microbiote de l'enfant né par césarienne était **quantitativement et qualitativement plus pauvre et moins diversifié** que celui de l'enfant né par voies naturelles.

Deux ans après la naissance, **ces différences ont tendances à diminuer** jusqu'à pratiquement disparaître même s'il persiste quand même certaines petites différences au niveau de certaines populations bactériennes.

On estime que **le microbiote a atteint sa maturité au bout de deux à trois ans après la naissance**, et ce microbiote sera donc représentatif de celui qui nous accompagnera durant toute notre vie. Toute modification du microbiote au cours de ces deux premières années de vie peut donc avoir des conséquences sur la santé future de l'individu. Elles pourront avoir des conséquences sur le métabolisme, le système immunitaire, la tendance à avoir des allergies (risque accru d'avoir de l'asthme) mais aussi des maladies comme l'obésité, certains cancers ou des maladies cardiaques ou psychiatriques.

Le microbiote des **enfants prématurés** est moins diversifié du fait que ces enfants naissent fréquemment par césarienne et sont placés dans un milieu très aseptisé, avec une alimentation particulière et sont généralement traités par des antibiotiques. (10)

Jusqu'aux **deux ou trois ans** de l'enfant, on parle de **plasticité du microbiote**, c'est-à-dire que celui-ci est encore modifiable du fait de son immaturité. Durant ces premiers mois, l'alimentation va avoir un rôle essentiel en termes d'impact sur le microbiote. Le microbiote intestinal va réellement commencer à se complexifier au moment de la **diversification alimentaire**, lorsque l'alimentation ne sera plus exclusivement à base de lait. Durant cette période, le contact avec les proches ou éventuellement avec

des animaux, et le traitement par des antibiotiques auront également un impact sur le microbiote de l'enfant. (10)

Concernant l'alimentation, le premier paramètre à prendre en compte est le **choix du mode d'allaitement**, naturel ou artificiel. Le processus de colonisation du tube digestif ne sera pas le même en fonction du type d'allaitement. Le lait maternel est une des sources bactériennes majeures pour l'enfant. (10)

Parmi les nombreux bienfaits du lait maternel par rapport au lait maternisé artificiel, on peut dire que même si le microbiote de l'enfant allaité au lait maternel est **moins diversifié**, il présente un profil bactérien spécifique avec une quantité plus importante de bifidobactéries, de lactobacilles et de staphylocoques et moins d'*Escherichia coli* et de *Clostridium*. (20) Ceci est dû au fait que le lait maternel contient en plus des bactéries bénéfiques qu'il apporte, des oligosaccharides spécifiques : les *Human Milk Oligosaccharides*. Ces oligosaccharides vont servir de substrat pour certaines bactéries intestinales, facilitant leur implantation et leur prolifération. (26)

C'est pourquoi il est recommandé, quand cela est faisable, d'allaiter les nouveau-nés pendant une période de six mois et de continuer l'allaitement en parallèle de la diversification alimentaire.

La maturité du microbiote évolue en parallèle de la maturité du tube digestif. Plus le tube digestif est mature, plus il est apte à accueillir de nouvelles espèces bactériennes. Ces dernières aideront l'enfant à mieux digérer les nouveaux aliments qu'on va lui apporter lors de la diversification alimentaire et en retour, la diversification alimentaire va permettre de nourrir ces nouvelles populations bactériennes qui se mettent en place et colonisent l'intestin. (10)

La prescription d'antibiotiques chez l'enfant, encore plus que chez l'adulte, doit toujours être raisonnée. Il est toujours nécessaire d'évaluer la balance bénéfice-risque, mais surtout de vérifier qu'un traitement par antibiotique est indispensable avant de le prescrire. En effet, ils peuvent avoir de nombreux effets néfastes sur le microbiote tels que la **sélection de bactéries pathogènes et l'antibiorésistantes, l'altération du profil bactérien** et de la **biodiversité du microbiote intestinal** (27) chez les nourrissons traités même sur une courte période. Il a été prouvé qu'ils diminuaient particulièrement le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles. (28,29)

Durant ces deux premières années de vie, tous ces facteurs influençant l'implantation du microbiote intestinal chez le nouveau-né et modifiant le microbiote intestinal, pourront avoir des conséquences sur la formation du microbiote mature. Ils pourront donc, dans certains cas de dysbiose, participer à l'apparition de maladies durant l'enfance mais aussi à l'âge adulte.

La figure 5, issue de Tojo et al., 2014 (25), montre que vers 6 mois de vie, le phylum des Actinobacteria (avec le genre *Bifidobacterium*) est en plus grande proportion que les Proteobacteria (avec le genre *Enterobacteriaceae*), lui-même en plus grande proportion que les Firmicutes (avec les genres *Clostridiaceae*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*) et les Bacteroidetes (avec le genre *Bacteroides*). (25)

Ces proportions ont tendance à s'inverser vers l'âge de 2 ou 3 ans, où on observe une augmentation de la proportion de Firmicutes et de Bacteroidetes, qui vont devenir les phyla dominants à l'âge adulte, au détriment des Actinobacteria et des Proteobacteria dont la proportion a tendance à chuter rapidement dès les 6 mois de vie. (25)

Après les deux à trois premières années de vie, le microbiote **perd énormément en plasticité** et il donnera notre microbiote plus ou moins définitif qu'on aura à l'âge adulte. (10)

(2) Le microbiote chez l'adulte

A l'âge adulte, les Firmicutes et les Bacteroidetes sont devenus les phyla dominants tandis que les phyla des Actinobacteria et des Proteobacteria sont devenus minoritaires. La proportion d'Actinobacteria est supérieure à la proportion de Proteobacteria. (25)

La diversité d'espèces du microbiote intestinal est chez un adulte sain **très stable dans le temps**, sur une durée pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années.(30)

Nous pouvons néanmoins observer des variations de populations bactériennes représentatives du microbiote intestinal en fonction de l'âge et de différents facteurs que l'on abordera plus tard.

(3) Le microbiote chez le sujet âgé

Chez les personnes âgées, on observe une modification du microbiote. Une **diminution de la diversité bactérienne et du nombre de bactéries** est généralement observée.

Ces modifications seraient en fait dues à **l'évolution des habitudes alimentaires** : les personnes âgées ont tendance à perdre de l'appétit, donc manger en plus petite quantité, mais ont aussi des difficultés à manger certains aliments, faute de pouvoir bien mastiquer à cause de problèmes de dentitions, ou du fait de la présence de trouble de la déglutition par exemple. Ceci a pour conséquence directe une modification des substrats disponibles pour le microbiote intestinal et certaines espèces bactériennes vont pouvoir se développer au détriment d'autres. (10) En plus de l'évolution des habitudes alimentaires, d'autres facteurs peuvent intervenir dans la stabilité et la composition du microbiote intestinal. Nous pouvons citer les phénomènes immunologiques liés à l'âge, les modifications physiologiques particulièrement au niveau digestif (avec la modification du temps de transit), ou encore l'augmentation de la consommation de médicaments, avec une augmentation de la polymédication. (31,32)

Différentes études ont donc prouvé cette réduction de la diversité du microbiote, mais elles ont également montré que **la stabilité du microbiote intestinal était altérée**.

A partir de 65-70 ans, les proportions des grands phyla bactériens évolue. On observe que le nombre de Firmicutes, de Bacteroidetes, et d'Actinobacteria (donc de bifidobactéries) a tendance à diminuer au profit du nombre de Proteobacteria (avec *E. coli* particulièrement) qui a tendance à réaugmenter. (25) Une diminution du ratio des Firmicutes/Bacteroidetes est également observée.

Des chercheurs se sont servis de ce **ratio Firmicutes/Bacteroidetes** pour analyser l'évolution du microbiote intestinal aux différentes étapes de la vie. Pour les nourrissons, les adultes et les personnes âgées, ils ont mesuré des ratios de 0,4, 10,9 et 0,6 respectivement. (33,34)

Concernant le phylum des Proteobacteria, une diminution de la diversité des espèces du genre *Bifidobacterium* a été mise en évidence chez le sujet âgé comparativement à l'adulte. (35) La diminution du nombre de bifidobactéries pourrait également être expliquée par une modification de leurs capacités d'adhésion à la muqueuse intestinale (36) ainsi que par des altérations dans la composition du mucus au niveau du tractus digestif.(37) Cette diminution quantitative et qualitative de bifidobactéries pourrait avoir un impact dans l'altération des fonctions gastro-intestinales et immunitaires chez le sujet âgé (31), menant à des troubles gastro-intestinaux tels que la constipation, très fréquente chez cette population, ou encore une susceptibilité accrue aux infections et l'installation d'une inflammation chronique de bas grade.

La diminution du nombre de bactéries avec l'âge provoquant une diminution des populations bactériennes luttant contre l'inflammation, une inflammation de bas grade peut donc se mettre en place et se chroniciser.(10)

7. Les différentes fonctions du microbiote intestinal

« Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. »(38) En effet, on comprend bien que de par la richesse de son génome bactérien, ce microbiote intestinal va pouvoir avoir de nombreuses fonctions.

a) La digestion des aliments

Ce microbiote va ainsi avoir un rôle dans la digestion en **fermentant** les différents substrats apportés par l'alimentation au niveau du côlon (38), qui malgré l'acidité de l'estomac, l'intervention de nombreuses enzymes impliquées dans la digestion, n'ont pas été absorbés et digérés. Il va donc se nourrir de ces **fibres non-digestibles**.

La nature et la quantité de substrats atteignant le côlon et pouvant être fermentés par les bactéries du côlon vont avoir un **impact sur l'équilibre de l'écosystème microbien**. Les bactéries du microbiote intestinal vont principalement se nourrir de **glucides** et de **protéines** d'origine alimentaire non digérés par le tube digestif et aussi, par les sécrétions endogènes tels que le **mucus** (composé de mucopolysaccharides entre autres).

Ce microbiote colique va permettre la **biotransformation** de ces différents substrats et va les rendre **assimilables**. Ces différentes bactéries composant le microbiote sont équipées d'enzymes diverses et produisent des substances pour pouvoir utiliser et digérer ces substrats.

(1) La production de métabolites et de gaz

La fermentation bactérienne va produire de nombreux métabolites bénéfiques pour l'organisme comme des **acides gras à chaîne courte (AGCC)**, des **vitamines** (comme la vitamine K) mais aussi des **gaz** (pouvant être à l'origine de ballonnements et de douleurs abdominales quand ils sont produits en excès) et de **l'ammoniac** (donnant une odeur désagréable aux flatulences). Cette fermentation est donc bénéfique aux bactéries d'une part, qui obtiennent l'énergie nécessaire à leur survie et à leur croissance mais aussi à l'hôte d'autre part, par la production de métabolites assimilables et utilisables par l'organisme, bénéfiques pour la santé. (38)

Même si une bonne alimentation nous apporte la plupart des vitamines nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, notre microbiote est **indispensable** à la synthèse des **vitamines K** (K1 et K2), **B12** et **B8**.

Les végétaux suffisent généralement pour nous fournir en vitamine K1, en revanche **la seule source de vitamine K2 est notre microbiote intestinal**. La vitamine B12 n'est fabriquée par aucun animal, seules certaines bactéries sont capables de la fabriquer. Nous devons donc manger des produits d'origine animale (viande, poisson, lait, œufs) pour apporter de la vitamine B12 (fabriquée par le microbiote de cet animal). C'est pour cette raison que les végétaliens présentent très fréquemment des carences en vitamine B12. Notre microbiote produit également de la vitamine B8 (ou biotine). Dans l'alimentation la source principale de vitamine B8 est la levure de bière (utilisée pour la fabrication du pain ou de la bière), mais on en trouve également dans le foie, le lait, les œufs et les légumineuses.(10)

(2) Le catabolisme des glucides

Certains aliments sont composés de **fibres alimentaires**, ceux sont en réalité des **glucides complexes** (oligosaccharides ou polysaccharides) **non assimilables** sans intervention bactérienne. C'est-à-dire que les enzymes digestives que nous produisons (ex : l' α -amylase, un des constituants du suc pancréatique et de la salive, qui permet de dégrader l'amidon) sont insuffisantes pour dégrader les glucides complexes comme les polysides qui composent la paroi des végétaux (cellulose, hémicellulose, pectine). On parle alors de **glucides fermentescibles**.

Les substrats glucidiques fermentés par les bactéries sont en fait catabolisés par un nombre restreint de voies métaboliques (majoritairement la glycolyse) qui mènent généralement à la production de produits terminaux de fermentation : **acétate, propionate et butyrate** qui sont des **AGCC majeurs assimilables**. Les métabolites intermédiaires (succinate, lactate, éthanol, formate) pouvant être formés par certaines bactéries sont métabolisés par d'autres bactéries en AGCC.

La synthèse de ces composés contribue au **maintien de la diversité** microbienne dans le côlon. Les espèces bactériennes qui produisent majoritairement du lactate par fermentation sont appelées bactéries lactiques, on les retrouve principalement dans les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ainsi que *Streptococcus* et *Enterococcus*. (38)

(3) Le catabolisme des protéines

Le métabolisme protéique dans le côlon est quantitativement moins important que celui des glucides. La dégradation des protéines génère de nombreux **métabolites potentiellement toxiques** pour l'hôte (**phénols, indoles, ammoniac, amines**) mais la fermentation des glucides contribue à diminuer la disponibilité de ces composés toxiques en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

Les protéases bactériennes seraient particulièrement actives dans la partie distale du côlon car le pH est le plus élevé. Cette protéolyse mène donc *in fine* à la production de **peptides** et **d'acides aminés** qui eux-mêmes seront également assimilés par d'autres espèces bactériennes coliques.

Lors de la fermentation des acides aminés, la voie majoritairement empruntée par les bactéries coliques est la voie réductrice de désamination qui conduit à la formation d'**AGCC** (acétate, propionate et butyrate) et d'**ammoniac**. Cet ammoniac, potentiellement toxique pour l'hôte, est une source d'azote préférentielle d'un grand nombre d'espèces coliques.

(4) Le catabolisme des lipides

Le métabolisme lipidique est également réalisé par certaines bactéries du microbiote intestinal. Les triglycérides et les acides gras vont être dégradés par les bactéries via diverses réactions chimiques et enzymatiques (grâce à la lipase bactérienne) et vont mener à la production de divers métabolites dont certains (**diglycérides** et **inositol triphosphates**) vont pouvoir agir comme **messagers intracellulaires** dans les cellules de l'hôte.

Le microbiote intestinal est également capable de convertir le cholestérol (exogène via la fraction de l'alimentation non absorbée au niveau de l'intestin grêle et endogène via la bile et la desquamation des muqueuses intestinales) en **coprostanol non absorbé** par l'intestin et éliminé dans les fèces. Il est suggéré que ce métabolisme pourrait limiter l'absorption du cholestérol et donc le risque de maladies cardio-vasculaires mais aussi que le taux fécal de coprostanol pourrait être corrélé à la cancérogenèse colique.

Une petite partie (5%) des sels biliaires parviennent au côlon et sont métabolisés par le microbiote en **acides biliaires secondaires**. Les hormones stéroïdiennes sécrétées dans la bile sont métabolisées

(réaction de déconjugaison) par les bactéries coliques qui produisent des glucuronidases et des sulfatases. (38)

Il a été observé au cours de travaux que des rongeurs axéniques (dépourvus de microbiote intestinal) avaient besoin de 30% de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des rongeurs conventionnels. En fait, il a été prouvé que **le microbiote intestinal contribue à l'absorption de glucides et de lipides au niveau intestinal et contribue également à la régulation du stockage des graisses.**

Une étude a révélé que le microbiote intestinal augmente l'absorption de monosaccharides et induit de ce fait une lipogénèse hépatique. Il augmente aussi le stockage des triglycérides dans les adipocytes.

Par ailleurs, d'autres études ont montré une modification des populations bactériennes chez des souris obèses. En effet, celles-ci présentaient une plus grande proportion de *Firmicutes* et une plus faible proportion de *Bacteroides*. Cela suggère qu'il y a très probablement un **lien entre la composition du microbiote intestinal et l'obésité.** (38)

b) Contribue au fonctionnement de l'épithélium intestinal

Dans les premiers mois de vie, le microbiote intestinal va permettre au tube digestif d'arriver à maturité. Il a été prouvé qu'en absence de microbiote, l'épaisseur de la muqueuse, la taille des villosités et des bordures en brosse sont réduites et que le système sanguin qui irrigue la muqueuse intestinale serait imparfait.

Des études ont également révélé l'implication du microbiote dans des phénomènes tels que la glycosylation de l'épithélium intestinal, le métabolisme des colonocytes, l'angiogénèse ou encore l'obésité.

D'autres différences ont également été mises en évidence entre les animaux axéniques et les animaux conventionnels dont entre autres des activités enzymatiques digestives réduites, une couche de mucus plus importante, une susceptibilité aux infections augmentée, etc. Il a été prouvé au cours de ces expériences que le microbiote est capable de modifier l'expression génique des cellules de l'hôte. Par exemple, l'expression de deux enzymes impliquées dans le métabolisme des colonocytes a été modulée.

Une étude a même mis en évidence une modulation (positive ou négative) de l'expression d'une centaine de gènes par le microbiote. Ces gènes sont impliqués dans diverses fonctions nécessaires au bon fonctionnement intestinal. La composition du microbiote impacte donc le type de réponse de l'intestin vis-à-vis des bactéries résidentes. (38)

c) « L'effet barrière »

Le microbiote intestinal va avoir également un rôle de protection, de barrière, à la colonisation par des micro-organismes pathogènes.(38)

Plusieurs facteurs nous permettent de vivre en contact étroit avec les bactéries du microbiote intestinal, on parle de **phénomène de tolérance** de nos bonnes bactéries par notre système immunitaire.

Même si nous hébergeons ces bactéries au quotidien dans certaines zones de notre organisme, nous leur interdisons d'en coloniser d'autres. Il existe pour cela des barrières **physiques, chimiques, biologiques et immunologiques.**

La barrière physique est composée de la **paroi du tube digestif**. Cette barrière physique est renforcée par la production de **mucus** par certaines cellules. C'est de cette manière que les bonnes bactéries vont pouvoir adhérer à la muqueuse intestinale sans pour autant être en contact direct avec elle. Comme le nombre de bactéries augmente au fur et à mesure qu'on descend dans le tube digestif, proportionnellement, l'épaisseur de la couche de mucus augmente au fur et à mesure qu'on descend dans le tube digestif.

Si cette première barrière est franchie, les barrières chimiques et biologiques vont pouvoir entrer en jeu avec des cellules productrices de **défensines**. Ces défensines sont en fait des substances antibactériennes.

Si toutes ces barrières sont franchies, et que la bactérie a réussi à traverser la couche de mucus, c'est le **système immunitaire** qui interviendra pour empêcher la bactérie de traverser la paroi intestinale. Tous ces phénomènes participent donc à la fonction barrière de la muqueuse intestinale. Tout cela dans le but d'éviter une colonisation bactérienne à l'intérieur de l'organisme. (10)

Les bactéries commensales composant notre microbiote intestinal, constituent elles-mêmes une barrière contre d'éventuelles bactéries pathogènes. En effet, en occupant les différentes zones de notre tube digestif, elles vont **empêcher les bactéries pathogènes d'adhérer à la surface de la muqueuse digestive**. Elles vont également **empêcher la prolifération** de celles-ci et donc l'éventuelle **colonisation bactérienne** qui mènerait très probablement à un état pathologique avec divers symptômes. On parle d'**antagonisme** exercé par le microbiote résidant (intestinal ou oropharyngé) vis-à-vis des bactéries en transit. (39)

Plusieurs mécanismes sont mis en place : la production de substances chimiques telles que les **bactériocines** ou les **défensines** (peptides antimicrobiens), ou des **métabolites bactériens**, voire même la mise en place de **l'immunité innée** de l'hôte vis-à-vis de ces bactéries en transit.

Lorsque notre microbiote est déséquilibré (on parle de dysbiose) ou fragilisé, on peut voir apparaître des pathologies. Prenons l'exemple d'un antibiotique, celui-ci décimera certaines populations bactériennes pendant que d'autres, résistantes à cet antibiotique auront plus de place pour proliférer et coloniser certaines zones. C'est ce phénomène qui est entre autres à l'origine des diarrhées associées aux antibiotiques. L'infection que l'on redoute le plus suite à une prise d'antibiotique est l'infection par *Clostridium difficile*. Cette bactérie est présente physiologiquement au sein de notre microbiote mais occupe normalement qu'une très faible proportion des bactéries. Elle devient pathogène seulement quand elle prolifère et qu'elle colonise l'intestin. (10)

d) Le développement du système immunitaire

Les bactéries de notre microbiote permettent le **développement** et la **maturation** du système immunitaire intestinal via une stimulation permanente de celui-ci.(38) Avec le GALT (*gut-associated lymphoid tissue* ou en français le tissu lymphoïde associé à l'intestin) qui est « composé de cellules résidentes dans la lamina propria, de lymphocytes intraépithéliaux intercalés entre les cellules épithéliales et de cellules immunitaires situées dans le tissu lymphatique organisé (plaques de Peyer et ganglions lymphatiques mésentériques) »(40) qui interagit en continu avec notre microbiote. Nos bactéries commensales sont donc tolérées par notre système immunitaire qui ne va pas les attaquer mais seulement contrôler via divers mécanismes, leur prolifération et faire en sorte qu'elles restent dans le tube digestif et ne passent pas la muqueuse digestive.

L'influence du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte a été prouvée dans de nombreuses études en utilisant des élevages d'animaux axéniques. Ces animaux (souvent des souris ou des rats) sont élevés en isolateurs, qui sont des enceintes stériles. Cela permet d'inoculer dans le tube digestif

de ces animaux, une ou plusieurs espèces bactériennes, voire même un microbiote total. Le microbiote total peut être prélevé sur un animal de la même espèce (les animaux à qui on inoculera ce microbiote seront dit conventionnalisés) ou sur un Homme. Ainsi, le microbiote d'origine humaine pourra être étudié chez l'animal. Ce modèle d'étude, a permis de prouver différentes fonctions du microbiote et son influence sur la physiologie de l'hôte. Il a permis entre autres de montrer l'influence du microbiote intestinal sur le développement du système immunitaire.

Le système immunitaire intestinal doit pouvoir mettre en place des réponses immunitaires cellulaires et humorales contre divers virus, bactéries ou parasites entéropathogènes.

La **réponse humorale** au niveau du système immunitaire intestinal est principalement réalisée par la sécrétion d'IgA. Ces anticorps vont bloquer l'adhésion de bactéries pathogènes, la multiplication virale dans l'entérocyte et vont neutraliser les entérotoxines.

La **réponse cellulaire** au niveau du système immunitaire intestinal est assurée par les lymphocytes intra-épithéliaux qui permettent de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal.

Le **phénomène de tolérance** est mis en place par le système immunitaire afin de pouvoir tolérer les différents composants de l'alimentation mais aussi les bactéries commensales composant notre microbiote intestinal. Lorsque ce système immunitaire intestinal est défaillant, on peut voir apparaître des phénomènes d'allergies alimentaires, qui sont en fait provoqués par une non-tolérance d'un allergène par ce GALT.

Il a été prouvé que des **souris axéniques** présentent de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, et une diminution de la production et sécrétion d'immunoglobulines sériques (IgA) et de cytokines. Des anomalies sont également observées au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques de ces animaux. Au cours de l'expérience, on s'est aperçu qu'après inoculation d'un microbiote de **souris conventionnelle** à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies pouvaient être corrigées en quelques semaines seulement.

Les études ont donc prouvé que la stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote intestinal permet non seulement le développement et la maturation du système immunitaire mais permet aussi le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction barrière de l'intestin et de l'équilibre entre les réponses pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

e) L'axe intestin-cerveaux

L'intestin et le cerveau sont en interactions permanentes. En effet, le système nerveux central, via le système nerveux autonome contrôle l'intestin (via les neurones efférents), mais l'intestin, avec le système nerveux entérique envoie aussi de nombreuses informations au système nerveux central (via les neurones afférents). On parle de **connexion bidirectionnelle** qui passe par les voies nerveuses sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Au système nerveux (via les voies neurales) s'ajoute le **système hormonal** (via les voies endocrines) avec lequel il est étroitement lié mais aussi le **système immunitaire** avec le GALT.

Les nombreux neurones qu'on retrouve au niveau de l'intestin sont donc stimulés par des signaux **mécaniques et chimiques**. Comme au niveau de n'importe quelle transmission neuronale on retrouve donc des neurotransmetteurs comme la noradrénaline, l'acétylcholine ou la sérotonine. L'intestin fabrique ces neurotransmetteurs et produit même 90 % de notre stock de sérotonine. L'intestin et le cerveau sont donc constamment en train de communiquer, à l'aide de messages nerveux extrinsèques mais aussi intrinsèques. (10)

Depuis quelques années nous avons vu l'émergence du concept d'un **axe microbiote-intestin-cerveau**. Celui-ci souligne l'importance qu'à le microbiote sur la régulation des voies de communication bidirectionnelles intestin-cerveau. Le microbiote pourrait en effet influencer sur cet axe via divers mécanismes tels que la stimulation du nerf vague, des altérations du métabolisme du tryptophane, la production de métabolites neuroactifs microbiens produits par les bactéries et des constituants des bactéries tels que les sucres de la paroi cellulaire bactérienne. Donc, les altérations de la composition microbienne auraient un impact sur cet axe intestin-cerveau, via le système immunitaire, le système endocrinien et le système nerveux. (41)

Des altérations de l'équilibre et du contenu du microbiote intestinal et plus particulièrement des populations bactériennes intestinales courantes peuvent donc affecter la production de molécules par les bactéries telles que les neurotransmetteurs (ex : l'acide gamma-amino butyrique ou GABA) et les produits de la fermentation (ex : les acides gras à chaîne courte : butyrate, propionate et acétate).

Les acides gras à chaîne courte influencent positivement le métabolisme de l'hôte, en favorisant l'homéostasie du glucose et de l'énergie, mais aussi en régulant les réponses immunitaires, la croissance des cellules épithéliales et en favorisant le fonctionnement des systèmes nerveux central et périphérique. Le but serait de pouvoir développer, à partir de ces observations, des probiotiques qui pourraient potentiellement être associés aux thérapies médicamenteuses pour agir sur le comportement, l'humeur et la réponse au stress.(42)

Des études réalisées sur des animaux axéniques et sur des animaux exposés à des infections bactériennes pathogènes, à des probiotiques ou encore à des antibiotiques ont permis d'observer le rôle potentiel du microbiote intestinal dans la régulation de l'anxiété, de l'humeur, de la cognition et de la douleur.(41,43)

Le régime alimentaire, pouvant modifier le profil du microbiote intestinal, pourrait par conséquent, lui aussi, influencer le comportement de l'hôte.(42)

D'autres études ont supposé qu'une dysbiose du microbiote intestinal pouvait être impliquée dans des troubles du système nerveux central (SNC) tels que l'anxiété ou des maladies psychiatriques (dépression, schizophrénie) mais aussi dans des pathologies neurodégénératives (sclérose en plaque, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) ou des pathologies développementales (l'autisme). Et inversement, il est suggéré que le stress pourrait provoquer une altération de la composition du microbiote.(41,43)

f) Conclusion

Pour conclure, nous pouvons dire qu'afin que le microbiote assure toutes les fonctions que nous venons de voir, il faut préserver l'homéostasie, l'équilibre de l'écosystème microbien digestif.

Un déséquilibre de cet écosystème (diminution ou augmentation d'une population bactérienne par rapport à une autre, diminution de la diversité, diminution quantitative en nombre de bactérie, etc.) pourrait d'une part être à l'origine de pathologies digestives (fonctionnelles, inflammatoires avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, infectieuses...) (38) et d'autre part d'autres pathologies extra-digestives dont on ne pensait pas une implication du microbiote à l'époque (allergie, obésité, diabète, pathologies cutanées...).

Le microbiote ayant plusieurs fonctions essentielles (digestive, métabolique, immunitaire et neurologique), on comprend désormais mieux pourquoi une dysbiose, c'est-à-dire une altération quantitative, qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale peut être impliquée dans plusieurs pathologies. (7)

C. Facteurs influençant la composition des microbiotes et répercussions sur la santé

1. Les différents facteurs

Le microbiote à l'âge adulte sera toujours voué à être modifié par certains facteurs mais aura tendance à revenir, dans la mesure du possible à sa composition de base. (10)

Généralement, lorsque l'on parle de la composition du microbiote, on aborde deux aspects : sa **diversité** (nombre d'espèces différentes) et sa **richesse** (nombre total de micro-organismes). On prend donc en compte d'une part l'aspect qualitatif et d'autre part l'aspect quantitatif.

Lorsque cette composition est perturbée, on va parler de **déséquilibre du microbiote** et on pourra employer le terme de **dysbiose**. Cette dysbiose pourra être associée à un certain nombre de **pathologies**, sans que l'on sache encore avec précision si cette dysbiose est une cause ou une conséquence de ces pathologies.(44)

Différents facteurs peuvent être à l'origine de dysbioses : (44)

- **L'alimentation**,
- La consommation **d'alcool** et de **tabac**,
- **L'environnement**,
- La prise de **médicaments**,
- Certaines **maladies**,
- Le **stress**.

Voyons plus en détail les principaux facteurs à l'origine de dysbioses.

- L'alimentation :

L'alimentation peut modifier le microbiote intestinal de façon transitoire ou à plus long terme. Lors d'un voyage dans un pays où l'alimentation est très différente de notre, on pourra observer une modification du microbiote afin de pouvoir mieux tolérer ce changement d'alimentation soudain. En revanche, notre microbiote reviendra à la normale lorsque nous rentrerons dans notre pays d'origine et que nous récupérerons nos habitudes alimentaires.

Si par contre une personne décide de changer drastiquement de régime alimentaire, par exemple une personne décide de devenir végétarien voire même végétalien, les modifications du microbiote deviendront pérennes dans le temps. On observera dans cet exemple l'apparition ou la prolifération de populations bactériennes impliquées dans la fermentation des fibres alimentaires, dans la digestion des composants des végétaux. (10)

- La prise d'antibiotiques :

Les conséquences d'une antibiothérapie sur le microbiote sont majeures, d'autant plus si un **antibiotique à spectre large** est utilisé. C'est pour cette raison que des effets indésirables tels que les **diarrhées** surviennent fréquemment.

Les antibiotiques peuvent être dévastateurs, ravager certaines populations bactériennes au profit d'autres micro-organismes pathogènes qui vont prendre leur place et coloniser certaines zones du tube digestif. La **résilience** de notre microbiote lui permet un « retour à la normale » en quelques

semaines (de quelques jours à trois mois généralement) après l'antibiothérapie. Cependant, cette résilience peut être **imparfaite**, surtout en cas d'antibiothérapies répétées.

Il est donc facile de comprendre que des antibiothérapies répétées chez le nouveau-né et jusqu'à ses trois ans peut avoir des conséquences sur le long terme. On comprend également qu'une femme enceinte traitée par antibiotiques peu de temps avant l'accouchement, peut transmettre à son nouveau-né un microbiote moins diversifié et de « moins bonne qualité », du fait de la dysbiose éventuelle que l'antibiotique a provoqué. (10)

- La prise d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) :

Il existe d'autres médicaments largement prescrits ayant un impact non négligeable sur le microbiote : les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Or, la diminution de l'acidité gastrique pourrait **favoriser la prolifération et la colonisation** par des bactéries qui ne se développeraient pas d'habitude dans l'estomac où on retrouve un milieu très acide. Cette potentielle infection dans l'estomac pourrait alors provoquer une inflammation. (10)

Il a été prouvé que les IPP modifient directement la composition du microbiote intestinal. Une diminution significative du nombre de bactéries commensales et de la diversité a été démontrée chez les utilisateurs d'IPP, ainsi qu'une augmentation significative des bactéries commensales orales et des voies gastro-intestinales supérieures (particulièrement chez les Streptococcacées). Ces altérations du microbiote intestinal lors de l'utilisation des IPP peuvent être responsables d'une augmentation du risque d'infection. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de limiter l'utilisation inappropriée des IPP. (45)

- La prise d'AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) :

Des études ont prouvé que la prise d'AINS provoque une dysbiose au niveau du microbiote intestinal. Des modifications ont été remarquées dans certaines populations bactériennes. (46)

Le rôle du microbiote intestinal dans les lésions intestinales induites par les AINS a été étudié et il a été prouvé que le microbiote joue un rôle clé dans les lésions intestinales induites par les AINS. La modulation de la composition du microbiote intestinal pourrait être une nouvelle stratégie thérapeutique pour traiter ces dommages. De plus, les IPP sont souvent utilisés pour la prévention des lésions induites par les AINS dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Cependant, comme nous venons de le voir, les IPP peuvent induire une dysbiose, ce qui peut exacerber les lésions intestinales induites par les AINS. (47)

L'utilisation d'AINS a également été associée à une sensibilité et une sévérité accrue de l'infection à *Clostridium difficile*. Les mécanismes à l'origine de ce phénomène n'ont pas été clairement identifiés mais, une perturbation du microbiote intestinal a été remarquée. (48)

2. Les dysbioses associées aux maladies

Des dysbioses ont été associées aux maladies suivantes : (44)

- Concernant la sphère gastro-intestinale : la **colique du nourrisson**, la **diarrhée associée aux antibiotiques**, la **diarrhée du voyageur**, la **gastroentérite infectieuse**, les **troubles fonctionnels intestinaux (TFI)** de l'adulte et de l'enfant, les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**, la maladie cœliaque ou encore certains cancers digestifs.
- Concernant la sphère urinaire : la prostatite et la **cystite**.
- Concernant la sphère gynécologique : la **candidose vaginale** et la **vaginose bactérienne**.
- Concernant le domaine de l'allergologie : les allergies alimentaires, l'**asthme**, la rhinite allergique et l'**eczéma**.
- Concernant la dermatologie : l'acné, le psoriasis et l'**eczéma**.
- Concernant la pneumologie : l'**asthme**, les **infections respiratoires hivernales** ou encore la mucoviscidose.
- Concernant le métabolisme : le diabète de type 2, **obésité**, syndrome métabolique.

Le rôle de ces dysbioses est également très certainement présent dans des maladies plus spécifiques :

- Concernant la rhumatologie : la polyarthrite rhumatoïde et le lupus.
- Concernant la cardiologie : l'athérosclérose et la maladie coronarienne.
- Concernant les maladies neurologiques ou psychiatriques : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les troubles du spectre autistique, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur ou encore la schizophrénie.

Nous allons maintenant voir quelques notions concernant les microbiotes sur lesquels nous allons pouvoir agir à l'aide de probiotiques, afin de prévenir ou traiter les maladies qui sont associées à des dysbioses de ces microbiotes.

D. Les autres microbiotes principaux

« Les interactions entre l'homme et ses microbiotes associés sont nombreuses et complexes et ces microbiomes jouent divers rôles dans différents sites du corps humain, de symbiotique à pathogènes, avec une énorme capacité d'influer sur notre physiologie en termes de santé et de la maladie. »(49)

1. Le microbiote vaginal

a) Composition

Le microbiote vaginal a un rôle prépondérant dans l'immunité et la physiologie du vagin. (49)

Une grande majorité des bactéries le composant sont bénéfiques et vivent en association mutualiste avec leur hôte mais certaines de ces bactéries sont des agents pathogènes opportunistes et peuvent être à l'origine de maladies. Les principales espèces composant le microbiote vaginal sont : *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Clostridium* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Mycoplasma* spp., des cocci anaérobies à Gram positif et pour finir, *Candida albicans*.(49)

Le genre prédominant du microbiote vaginal est ***Lactobacillus*** spp.. Dans ce genre nous allons retrouver plusieurs espèces : *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*,

Lactobacillus casei, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus rhamnosus*.(49)

b) Fonctions

Le microbiote vaginal a un rôle dans la **prévention des infections**. Les bactéries bénéfiques le composant produisent des **composés antimicrobiens** (bactériocines, peroxyde d'hydrogène, acides organiques : acide lactique et acide acétique) permettant ainsi de protéger efficacement le vagin contre les agents pathogènes.(49)

c) Pathologies liées à la dysbiose

Une dysbiose du microbiote vaginal peut être à l'origine de plusieurs pathologies :

- La **mycose vaginale** (ou candidose vaginale),
- La **vaginose bactérienne**,
- Les IST (infections sexuellement transmissibles), principalement par *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ou encore le VIH.
- Les infections des voies urinaires.

La **candidose vaginale** est provoquée généralement par *Candida albicans*. En temps normal, *Lactobacillus* spp. produit de l'acide qui prévient l'infection fongique mais, en cas de dysbiose, les levures vont pouvoir proliférer et coloniser le vagin. (49)

La **vaginose bactérienne** est caractérisée par un pH vaginal élevé généralement provoqué par la prolifération d'organismes anaérobies (*Prevotella* spp., *Peptostreptococci*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. et *Mobiluncus* spp.) conduisant au remplacement des lactobacilles. (49)

2. Le microbiote urinaire

a) Composition

L'anatomie du système urinaire chez les hommes et les femmes étant très différente, on comprend bien que leurs compositions microbiennes sont également différentes. Les reins, les uretères et la vessie sont normalement stériles.

Les principaux micro-organismes qui colonisent l'urètre de la femme sont *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Escherichia coli*, les Enterobacteriaceae (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*), *Burkholderia* spp., les staphylocoques coagulase-négatifs, *Bacteroides* spp., les cocci anaérobies à Gram positif, y compris *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Micromonas*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Sarcina* etc.(49)

L'urètre de l'homme est colonisé par moins de micro-organismes que la femme, on retrouvera principalement les staphylocoques à coagulase négative, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus viridans*, les cocci anaérobies à Gram positif et *Mollicute*.(49)

b) Fonctions

Le microbiote des voies urinaires va avoir un rôle dans le **maintien de l'homéostasie** des voies urinaires et dans la **protection contre les infections** par des bactéries pathogènes.

Les bactéries commensales présentes dans les voies urinaires vont, non seulement, entrer en **compétition** avec les pathogènes, mais, elles vont aussi produire un **composé antimicrobien** empêchant ainsi le pathogène d'accéder à l'urothélium. (49)

c) Pathologies liées à la dysbiose

Une dysbiose du microbiote urinaire peut être à l'origine principalement **d'infections des voies urinaires**. Les infections urinaires sont causées par des bactéries Gram-positives ainsi que Gram-négatives et certains champignons, mais, le plus fréquemment, on retrouvera les espèces suivantes : *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* ou *Candida* spp.. (49)

L'infection la plus courante est la **cystite** (particulièrement chez les femmes), mais d'autres infections peuvent également survenir : **urétrite** (généralement provoquée par les agents responsables des IST), une **prostatite**, une **pyélonéphrite**. (49)

3. Le microbiote buccal

a) Composition

La cavité buccale présente deux types de surfaces qui peuvent être colonisées par les bactéries : les surfaces dures des dents (ou des prothèses dentaires) et les tissus mous.

Plus de 700 espèces bactériennes résident dans la cavité buccale. Les principaux genres bactériens présents dans la cavité buccale sont les suivants : *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Gamella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Treponema*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Lactobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *eubactéries* et *Propionibacterium*. (49)

Les principaux genres en termes de champignons sont les suivants : *Candida*, *Cladosporium*, *Saccharomycetales*, *Fusarium*, *Aspergillus* et *Cryptococcus*. (49)

b) Fonctions

La composition bactérienne très complexe du microbiote buccal lui permet d'avoir plusieurs rôles dans : (49)

- La **digestion**,
- La **régulation de l'immunité**,
- La **résistance à la colonisation** (via la production de bactériocine par exemple, certaines bactéries inhibent la colonisation par des pathogènes).
- La **synthèse de vitamines**.

c) Pathologies liées à la dysbiose

Plusieurs espèces présentes dans la cavité buccale sont impliquées dans différentes maladies de la cavité buccale, notamment : *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Actinobacillus actinomycetans*, etc.

Une dysbiose du microbiote buccal peut être à l'origine de plusieurs pathologies :

- La **carie dentaire**, (principalement provoquée par *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* et *Lactobacillus acidophilus*).
- La maladie parodontale : **gingivite** ou **parodontite**.

Ces maladies sont le résultat d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire ou de perturbations du microbiome buccal.

Les caries dentaires se forment du fait de la présence de glucides, apportés par l'alimentation, qui vont être fermentés par les bactéries productrices d'acide, résidant dans le microbiome oral. Les bactéries présentes dans le biofilm supragingival s'accumulent dans la plaque dentaire, ce qui abaisse le pH de la cavité buccale. *In fine*, le pH acide facilite la déminéralisation du tissu dentaire (perte de calcium, phosphate et carbonate) pouvant mener à la formation de caries.

4. Le microbiote cutané

a) Composition

La peau est colonisée en majorité par des micro-organismes inoffensifs ou même bénéfique pour l'homme, mais aussi par d'autres micro-organismes qui peuvent être nocifs. (49)

Les quatre principaux phylums : Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes et Proteobacteria caractérisent le microbiote cutané. Différents micro-organismes sont présents sur la peau au niveau des différentes parties du corps, mais les microorganismes les plus courants de la surface cutanée appartiennent aux genres *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Malassezia*, *Brevibacterium*, *Dermobacter* et *Actinobacter*. (49)

Le microbiote cutané va varier en fonction des différentes zones du corps :

- Dans les **zones riches en glandes sébacées**, on retrouve surtout des actinobactéries (par exemple *Corynebacterineae*, *Propionibacterineae*),
- Les **zones sèches** sont enrichies en protéobactéries.
- Dans les **zones humides**, les bactéries les plus courantes sont *Staphylococcus* spp. et *Corynebacterium* spp. (49)

b) Fonctions

Les bactéries commensales du microbiote cutané protègent l'hôte en produisant des **substances antibactériennes** (des bactériocines, des métabolites toxiques, etc.) qui vont avoir un **effet antagoniste sur les bactéries pathogènes**. Elles s'opposent également à la colonisation par une bactérie pathogène en occupant les sites de liaisons, les niches et en se nourrissant des nutriments disponibles.

Certaines bactéries du microbiote cutané produisent également une **enzyme** qui va hydrolyser les macromolécules de l'hôte en composés de faible masse moléculaire transportables à l'intérieur de la cellule pour servir de nutriments. (49)

c) Pathologies liées à la dysbiose

Une dysbiose du microbiote cutané peut être à l'origine de plusieurs pathologies :

- **Érémipèle** et **impétigo**, provoqués par *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*,
- **Cellulite**, provoquée par *Streptococcus* spp et *Staphylococcus* spp.,
- **Acné**, provoquée par *Propionibacterium*,
- **Trichomycose**, provoquée par *Corynebacterium* spp.,
- **Dermatite séborrhéique**, provoquée par *Malassezia* spp,
- **Erythrasma**, provoquée par *Corynebacterium minutissimum*,
- **Dermatite atopique**, provoquée par *Staphylococcus aureus*,
- **Psoriasis**.

Les bactéries commensales peuvent quelquefois provoquer une infection pouvant même, dans certains cas, devenir invasive. (49,50)

E. Conclusion

Nous venons de voir la **composition** et le **rôle** des principaux microbiotes humains, ainsi que leur impact en santé humaine, en explorant cinq sites corporels : le tractus gastro-intestinal, le vagin, les voies urinaires, la cavité buccale et la peau.

Les progrès technologiques et notamment le séquençage des différents microbiotes, nous ont permis de prendre conscience de leur grande complexité.(49)

Les nouvelles connaissances que nous avons acquises nous ont permis de comprendre l'importance des différents microbiotes dans la promotion de la santé et dans différents processus pathogènes.

Les dernières données concernant l'interaction homme-microbiote conduisent *in fine* à réfléchir à des thérapies pour maintenir la santé et pour traiter différents types de maladies. (49)

A ce jour, les **probiotiques** sont l'une des stratégies thérapeutiques les plus importantes pour diverses affections, tant en termes de recherche, qu'en termes de nouveaux probiotiques commercialisés sur le marché.

Les progrès futurs clarifieront encore plus précisément les interactions homme-microbiote et les stratégies basées sur le microbiote concerneront certainement le **diagnostic** et le **traitement** des maladies dans le cadre d'une médecine personnalisée.

Pour conclure, nous pouvons dire qu'il est important de prendre soin de son microbiote et ce, dès les premières années de vie mais aussi tout au long de notre vie adulte. Afin que notre microbiote, avec lequel nous vivons tous les jours, soit le plus bénéfique pour notre santé, il est essentiel de prendre conscience de l'existence de cet « ami invisible » avec qui nous vivons en symbiose.

C'est pourquoi une alimentation équilibrée et diversifiée doit être privilégiée pour nourrir notre microbiote intestinal. Il faut favoriser les aliments à base de fibres (fruits, légumes, céréales complètes...), pas assez présents dans notre alimentation contemporaine et éviter au maximum les aliments transformés issus de l'industrie alimentaire (les plats industriels) mais aussi les aliments riches en sucres et en graisses, beaucoup trop présents dans notre alimentation. Il faut également éviter lorsque c'est possible les additifs non indispensables : certains conservateurs, exhausteurs de goûts, colorants, agents blanchissants, etc. Il faudrait essayer de réduire l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture, car ceux-ci même s'ils sont parfois utilisés en petite quantité se retrouvent dans notre alimentation et peuvent avoir des effets néfastes sur notre microbiote et notre santé.

Concernant les traitements par antibiotiques chez l'Homme, il faut utiliser les antibiothérapies uniquement lorsque cela est nécessaire, éviter au maximum l'antibioprophylaxie. Lorsqu'un antibiotique doit être utilisé, il faudrait privilégier un antibiotique à spectre étroit lorsque cela est possible et suivre les recommandations de bon usage en termes de posologie, de dose et de durée de traitement.

Pour prendre soin de notre microbiote de façon plus spécifique, depuis quelques années des produits ont été développés. Ceux sont des médicaments ou plus généralement des compléments alimentaires à base de prébiotiques et/ou de probiotiques.

II. Les probiotiques

A. Utilisation de bactéries probiotiques dans l'alimentation

Avant de parler de bactéries utilisées comme probiotiques pour la prise en charge de maladies, rappelons-nous que l'utilisation des bactéries par l'Homme n'est pas nouvelle. En effet, certaines d'entre elles permettent la fabrication de yaourts, de fromages, etc. Certaines levures sont aussi utilisées pour la fabrication de la levure utilisée par les boulangers ou pour la fabrication de la bière.

Il existe une réglementation bien précise pour encadrer les termes utilisés pour nommer certains produits de l'alimentation. A titre d'exemple, « la dénomination "lait fermenté" est réservée au produit laitier préparé avec des laits écrémés ou non ou des laits concentrés ou en poudre écrémés ou non, enrichis ou non de constituants du lait, ayant subi un traitement thermique au moins équivalent à la pasteurisation,ensemencés avec des micro-organismes appartenant à l'espèce ou aux espèces caractéristiques de chaque produit. La coagulation des laits fermentés ne doit pas être obtenue par d'autres moyens que ceux qui résultent de l'activité des micro-organismes utilisés. » (51) Dans cette définition on retrouve donc la notion de micro-organismes utilisés dans l'alimentation mais aussi la notion d'espèces caractéristiques de chaque produit.

Ainsi, « la dénomination "yaourt" ou "yoghourt" est réservée au lait fermenté obtenu, selon les usages loyaux et constants, par le développement des seules bactéries lactiques thermophiles spécifiques dites *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, qui doivent êtreensemencées simultanément et se trouver vivantes dans le produit fini, à raison d'au moins 10 millions de bactéries par gramme rapportées à la partie lactée. ». Cette définition du yaourt aborde donc la notion d'utilisation de bactéries lactiques thermophiles, mais pas n'importe lesquelles, seulement *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* peuvent entrer dans la composition du yaourt. On observe aussi la notion que dans le produit fini, ces bactéries doivent être en certaine quantité (10 millions de bactéries par gramme) et doivent impérativement être vivantes.

Pour finir, il est bien précisé dans ce décret n°88-1203 du 30 décembre 1988 relatif aux laits fermentés et au yaourt ou yoghourt, que « la mention "yaourt" ou "yoghourt" ne peut figurer dans l'étiquetage d'une denrée alimentaire que si le produit concerné renferme du "yaourt" ou "yoghourt" conforme à la définition » vu précédemment. C'est pourquoi tous les produits de type yaourt mais contenant d'autres bactéries que *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* sont appelés « lait fermentés ». Les laits fermentés sont souvent enrichis en bifidobactéries. En fait, ces bactéries ajoutées vivantes dans le lait permettent la transformation du lactose en un produit de dégradation assimilable et utilisable par notre organisme, via la fermentation. (10)

B. Définition et principales utilisations thérapeutiques

1. Définitions

Le terme probiotique fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell pour désigner des **substances produites par des micro-organismes, qui stimulent la croissance d'autres micro-organismes**. Les auteurs de ce premier article mettent ces probiotiques en opposition aux antibiotiques qui eux inhibent la croissance de certains micro-organismes. (52)

La Consultation mixte (FAO/OMS) de 2001 a redéfini les probiotiques comme des « micro-organismes **vivants** qui, lorsqu'ils sont **administrés en quantités suffisantes**, confère à l'hôte un **bénéfice pour la santé** ». (53) C'est cette définition qui est généralement retenue aujourd'hui au niveau international.

Nous pourrions également au cours de cette thèse aborder les termes de « prébiotique » et de « symbiotique ».

Les **prébiotiques** sont définis comme « des ingrédients alimentaires **non digestibles** qui affectent avantageusement l'hôte en **stimulant de manière sélective la croissance et / ou l'activité d'une ou d'un nombre limité d'espèces bactériennes déjà établies dans le côlon**, et donc améliorent de ce fait la santé de l'hôte ». En fait, les prébiotiques modulent, tout comme les probiotiques, la flore intestinale de l'hôte mais par un mécanisme différent. La Consultation de 2001 affirme qu'en plus de leur capacité à stimuler les bactéries bénéfiques de la flore commensale, les prébiotiques auraient également des avantages potentiels sur les probiotiques. (53)

Dans la situation où des prébiotiques sont bénéfiques pour un ou des probiotiques, on parle de **symbiotique**. Les symbiotiques sont définis comme « des **mélanges de probiotiques et de prébiotiques** qui affectent avantageusement l'hôte en **améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants** dans le tractus gastro-intestinal de l'hôte ». Pour pouvoir parler de relation symbiotique, il faut d'abord l'avoir vérifié scientifiquement, conformément aux lignes directrices. (53)

2. L'histoire des probiotiques

En grec probiotique signifie « pour la vie ». Ce mot relativement nouveau (inventé en 1965 par Lilly et Stillwell) est actuellement utilisé pour nommer les bactéries associées à des effets bénéfiques pour les humains et les animaux.

Même si ce mot est nouveau, le concept de probiotique a déjà été évoqué il y a plus d'un siècle, en 1907 par Eli Metchnikoff qui a suggéré que « la dépendance des microbes intestinaux à l'égard des aliments permet d'adopter des mesures pour modifier la flore de notre corps et remplacer les microbes nuisibles par des microbes utiles. » (53)

En 1906, un pédiatre français, Henry Tissier a observé que les enfants souffrant de diarrhée avaient dans leurs selles un faible nombre de bactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y. Ces bactéries « bifides » étaient au contraire abondantes chez les enfants en bonne santé. Il a suggéré que ces bactéries pourraient être administrées aux patients souffrant de diarrhée pour aider à restaurer une flore intestinale saine.(53)

Plusieurs définitions se sont ensuite succédées. Tout d'abord, celle de Fuller en 1989, qui définit un probiotique comme « un complément alimentaire **microbien** vivant qui affecte avantageusement l'animal hôte en **améliorant son équilibre intestinal** ». Suivie par celle de Havenaar et Huis in 't Veld en 1992 qui définissent un probiotique comme « une **culture mono ou mixte viable de bactéries** qui, appliquée à l'animal ou à l'homme, affecte avantageusement l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène ». La définition la plus récente est celle de Guarner et Schaafsma en 1998, qui définit les probiotiques comme des « micro-organismes **vivants**, qui lorsqu'ils sont consommés **en quantité suffisante**, confèrent un effet sur la santé à l'hôte ».

Cette dernière définition, qui est similaire à celle qui a été retenue par la Consultation, restreint donc l'utilisation du mot probiotique aux produits qui contiennent des micro-organismes **vivants** et souligne la nécessité d'apporter une **dose suffisante** de bactéries probiotiques afin d'exercer les effets souhaités.

L'exploitation commerciale a immédiatement suivi les travaux de Metchnikoff et Tissier. Cependant, les résultats n'étaient pas toujours positifs et la plupart des observations étaient anecdotiques.

Pendant des décennies, le concept de probiotique a de ce fait été considéré comme non prouvé scientifiquement et n'a donc suscité qu'un intérêt mineur.

Au cours des 20 à 30 dernières années, la recherche dans le domaine des probiotiques s'est intensifiée et des progrès importants ont été réalisés dans la sélection et la caractérisation de cultures probiotiques spécifiques et la justification des allégations de santé relatives à leur consommation. Dans un premier temps, c'est principalement des bactéries du genre *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* qui ont été utilisées. En parallèle du développement de la recherche sur les probiotiques, on a vu arriver de nombreuses découvertes relatives à la recherche sur le microbiote. En effet, c'est la compréhension de la composition et du fonctionnement du microbiote qui a permis le développement de nombreuses souches probiotiques. Par exemple, un des rôles bénéfiques du microbiote intestinal qui a permis le développement de probiotiques a été la découverte de la « **résistance à la colonisation** » ou « **effet barrière** » par van der Waaij et al. en 1971 et Vollaard et Clasener en 1994. Ils expliquent que cet effet barrière est en fait « le mécanisme utilisé par les bactéries déjà présentes dans l'intestin pour maintenir leur présence dans cet environnement et éviter la colonisation des mêmes sites intestinaux par des micro-organismes fraîchement ingérés, y compris des pathogènes. »(53)

3. Principales utilisations thérapeutiques

Les probiotiques peuvent être utilisés dans la prévention ou le traitement de diverses pathologies.

a) En gastro-entérologie

C'est au niveau du côlon droit que se situe la flore bactérienne qui va fermenter les fibres non digérées comme substrat. Dans le côlon gauche, on retrouve plutôt la flore de putréfaction, où les bactéries vont dégrader les protéines, engendrant la production de diverses toxines. Divers facteurs peuvent provoquer une dysbiose (déséquilibre de la flore intestinale au profit de la flore de putréfaction), qui pourra elle-même être à l'origine de problèmes de transit (**diarrhée** ou **constipation**), de **ballonnements**, **douleurs abdominales**, voire même du **syndrome de l'intestin irritable (SII)**.

Rééquilibrer la flore intestinale à l'aide de probiotiques permettrait :

- D'inhiber la prolifération de bactéries pathogènes (effet barrière),
- D'entrer en compétition directement avec ces bactéries pathogènes (en occupant les différentes niches et en utilisant les substrats).

Une fois la flore rééquilibrée, les bactéries probiotiques vont pouvoir fermenter les fibres non digérées et produire des AGCC qui vont activer le péristaltisme intestinal et donc accélérer le transit. Cette action sera recherchée dans la prise en charge de la **constipation** par exemple.

En diminuant la flore de putréfaction, on diminue également la production de gaz et de toxines. Cette action sera recherchée dans la prise en charge des **ballonnements** et des **douleurs abdominales**.

Certaines bactéries probiotiques vont avoir une action plus spécifique en modulant l'inflammation et/ou en diminuant la perméabilité intestinale. Ces actions pourront être recherchées dans la prise en charge des **Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)** ou encore des **diarrhées chroniques** par exemple.

Certaines bactéries probiotiques, particulièrement les Lactobacilles, ont la capacité d'hydrolyser le lactose grâce à des enzymes qu'elles produisent : lactases et/ou galactosidases. Cette action pourra être recherchée dans la prise en charge de certaines **gastroentérites aiguës** ou certaines **douleurs abdominales** récurrentes (provoquées par une intolérance au lactose).

b) En prévention des infections hivernales

D'autres bactéries probiotiques vont permettre de **moduler le système immunitaire** (généralement en stimulant la réponse immunitaire innée). De plus, une flore intestinale équilibrée va pouvoir empêcher la colonisation et prolifération par des bactéries pathogènes via la production par les bactéries bénéfiques de différentes substances (substances antimicrobiennes, acide lactique, H₂O₂, etc.). Ces actions pourront être recherchées en prévention de certaines **pathologies hivernales** par exemple.

c) Dans la prise en charge de certaines maladies métaboliques

Ces bactéries probiotiques pourront également avoir un ou des effets métaboliques, en agissant par exemple sur l'absorption du glucose, du cholestérol (LDL ou HDL) ou des triglycérides. Certaines pourront agir sur la satiété et donc indirectement sur la prise de poids. Ces actions pourront être recherchées dans la prise en charge du **diabète de type 2**, du **surpoids** ou de l'**obésité** par exemple.

d) Dans la prise en charge de certaines pathologies uro-génitales

Le microbiote vaginal est dominé par les lactobacilles à partir de la puberté. Le microbiote urinaire bien que différent du microbiote vaginal, reste comparable avec également une prédominance des lactobacilles. Ces flores uro-génitales assurent un rôle protecteur contre différentes infections.

Ainsi, une dysbiose du microbiote vaginal peut être à l'origine de **vaginoses** ou de **mycoses** et une dysbiose du microbiote urinaire peut être à l'origine d'infections urinaires (**cystites**). Quel que soit la pathologie on retrouve systématiquement une chute du nombre de lactobacilles. L'apport de lactobacilles pourrait s'avérer intéressant dans la prévention et la prise en charge de ces pathologies.

Nous pouvons donc voir à travers ces quelques exemples que la prise de souches probiotiques peut s'avérer intéressante dans la prise en charge d'un certain nombre de pathologies.

C. Le rapport de 2001

Le rapport d'une Consultation mixte composée d'experts de la **FAO** (Food and Agriculture Organization of the United Nations) et de l'**OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) publié en 2001 fixe d'une part plusieurs lignes directrices relatives aux probiotiques et nous fournit d'autre part certaines recommandations (53). Nous pourrions au cours de cette thèse nous appuyer sur les arguments dégagés par ces experts afin d'analyser si les probiotiques mis sur le marché respectent ces lignes directrices.

Ainsi, 11 experts de 10 pays ont participé à la Consultation afin d'évaluer les preuves scientifiques disponibles sur les propriétés, la fonctionnalité, les avantages, la sécurité et les caractéristiques des probiotiques. Au départ, la Consultation s'est concentrée sur les souches disponibles sous forme de probiotiques dans les aliments. Cependant, bien que la Consultation n'ait pas abordé spécifiquement les questions liées aux organismes génétiquement modifiés (OGM), les concepts et principes dégagés par ce rapport sont également **applicables à tous les probiotiques**. C'est pour cette raison que nous allons reprendre un certain nombre de points de ce rapport qui va nous servir de référence.

Contexte

Les effets bénéfiques sur la santé humaine des aliments ou des produits contenant des probiotiques sont de plus en plus promus par les professionnels de santé. Plusieurs études ont d'ores et déjà prouvé que « ces probiotiques peuvent jouer un rôle important dans les fonctions immunologiques, digestives et respiratoires et pourraient avoir un effet significatif dans le soulagement des maladies infectieuses

chez les enfants. »(53) Or, comme à l'époque il n'y avait pas de consensus international sur la méthodologie pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ces produits, la Consultation a évalué et suggéré des lignes directrices générales.

1. Evaluation des micro-organismes probiotiques

La Consultation a suggéré d'utiliser les trois lignes directrices suivantes afin d'évaluer les propriétés des probiotiques.

Avant toute chose, la Consultation rappelle que pour une utilisation de micro-organismes probiotiques *per os* il faut s'assurer :

- De leur **capacité à survivre au passage dans le tube digestif**. Ceci implique qu'ils doivent être résistants aux sucs gastriques ou qu'ils doivent être administrés dans un véhicule qui leur permet de survivre au passage dans l'estomac.
- De leur **capacité à proliférer dans l'intestin**. Ceci implique qu'ils doivent pouvoir croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou qu'ils doivent être administré dans un véhicule qui leur permet de survivre à l'exposition de la bile.

Ces **deux conditions** sont d'après la Consultation, retrouvées principalement chez les bactéries Gram positif et en particulier chez les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Avant d'évaluer les probiotiques à l'aide des trois lignes directrices, nous nous attacherons au cours de cette thèse à vérifier en premier lieu si ces deux conditions sont respectées.

Les trois lignes directrices sont :

- 1) Sélectionner des souches probiotiques à usage humain.
- 2) Classifier et identifier des souches individuelles.
- 3) Définir et mesurer les avantages des probiotiques pour la santé.

Nous allons voir ci-dessous plus en détail chacune de ces lignes directrices.(53)

a) Sélectionner des souches probiotiques à usage humain

Pour exercer leurs bénéfices sur l'hôte, les probiotiques peuvent agir par leur croissance et/ou par leur activité dans le corps humain. C'est donc **la spécificité de l'action** et non la source du micro-organisme qui est importante.

Il faudra vérifier pour chaque souche potentiellement probiotique, **sa capacité à rester viable** sur le site cible et **sa capacité à être efficace**.

Il est donc nécessaire d'effectuer des tests *in vitro* pour prédire la capacité des probiotiques à fonctionner chez l'homme. (53)

b) Classifier et identifier des souches individuelles

Pour rappel : « La classification est l'organisation des organismes en groupes taxonomiques (taxons) sur la base de similitudes ou de relations. »

« La nomenclature est l'attribution de noms aux groupes taxonomiques selon les règles. »

« L'identification est le processus qui consiste à déterminer qu'un nouvel isolat appartient à l'un des taxons établis et nommés. »

La Consultation a recommandé :

- Que les probiotiques soient **nommés conformément au Code International de la Nomenclature (CIN)** pour garantir leur compréhension sur une base internationale.
- Que, dans un souci de divulgation complète, les souches probiotiques soient **déposées dans une collection de cultures internationalement reconnue**.
- **D'effectuer l'identification de la souche (typage génétique)**, avec une méthode telle que l'électrophorèse sur gel à champ pulsé. Du fait que **les propriétés probiotiques sont liées à la souche**.
- Que les **tests phénotypiques** soient effectués en premier, suivis de **l'identification génétique**, en utilisant des méthodes telles que l'hybridation ADN / ADN, le séquençage d'ARN 16S ou d'autres méthodes internationalement reconnues. Pour ces derniers, le RDP (projet de base de données ribosomales ou *ribosomal data base project* en anglais) doit être utilisé pour confirmer l'identité. (53)

c) Définir et mesurer les avantages des probiotiques pour la santé

Un certain nombre d'effets sur la santé sont associés à l'utilisation des probiotiques. Il existe différents **degrés de preuves** pour ces effets.

Afin de pouvoir faire un examen rigoureux de chaque souche probiotique, la Consultation a fourni des paramètres de mesure des effets bénéfiques pour la santé.

Ainsi, pour conférer des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte, le produit contenant des probiotiques doit :

- Indiquer les **schémas posologiques** et la **durée d'utilisation** tels que recommandés par le fabricant de chaque souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques et approuvés dans le pays de vente.
- Indiquer si possible la **quantité quotidienne minimale requise** pour conférer des effets spécifiques bénéfiques pour la santé.

Ces informations doivent découler de preuves scientifiques qui devraient si possible, résulter d'études *in vitro*, d'études chez animal (le cas échéant) et chez l'homme. (53)

Des études *in vitro* doivent établir les avantages potentiels des probiotiques pour la santé avant d'entreprendre des études *in vivo*. En fonction du bénéfice pour la santé proposé, certains tests doivent être effectués tels que :

- Un test évaluant la tolérance du probiotique à l'acide et à la bile.
- Un test évaluant la production d'antimicrobiens.
- Un test évaluant la capacité d'adhésion du probiotique aux cellules intestinales humaines.

Les probiotiques utilisés pour prévenir ou traiter une infection pathogène spécifique devraient faire l'objet d'une étude clinique conçue pour vérifier l'exposition à ce pathogène. En revanche, si les probiotiques sont utilisés pour prévenir ou traiter un état pathologique plus généralement (ex : une gastro-entérite infectieuse ou une affection urogénitale sans en spécifier le germe impliqué), l'étude clinique doit définir la présentation clinique, les symptômes et les signes d'infection.

Pour prouver l'efficacité d'un probiotique chez l'homme, des **essais *in vivo*** devraient être réalisés, ils doivent être **randomisés en double aveugle et contrôlés contre placebo**. De plus, un nombre suffisant de sujets doivent être inclus pour obtenir une signification statistique.

Afin d'élucider les mécanismes des effets bénéfiques probiotiques, la Consultation propose que des expériences soient conçues au niveau moléculaire. Une analyse génétique pourra entre autres être réalisée pour élucider ces mécanismes d'actions.(53)

2. Considérations de sécurité

a) La résistance aux antibiotiques

Les bactéries qui contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, qui pourraient donc être transmis à d'autres bactéries, ne doivent pas être utilisées. La Consultation rappelle que des plasmides existent dans les lactobacilles et les bifidobactéries, en particulier dans les souches isolées de l'intestin, et qu'ils ont des gènes codants pour la résistance aux antibiotiques.

Lors de la sélection des souches probiotiques, la Consultation recommande que les bactéries probiotiques **ne contiennent pas de gènes de résistance** aux médicaments transmissibles. Des recherches sont nécessaires concernant la **résistance aux antibiotiques** des lactobacilles et des bifidobactéries et concernant le **potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes**. (53)

b) L'innocuité des probiotiques

La Consultation estime que des lignes directrices, se basant sur un ensemble de principes généraux et de critères pratiques doivent être générées. Elles définiraient la manière dont un potentiel micro-organisme probiotique peut être testé et prouvé comme ayant un faible risque d'induire une maladie ou d'être associé à l'étiologie d'une maladie et conférant un effet bénéfique significatif pour la santé lorsqu'il est administré à l'homme. Ces lignes directrices devront prendre en compte que certaines espèces peuvent nécessiter une évaluation plus rigoureuse que d'autres.

La Consultation estime que « l'évaluation de l'innocuité nécessitera au moins quelques études à effectuer chez l'homme ».

Les informations acquises à ce jour montrent que les lactobacilles ont une longue histoire d'utilisation comme probiotiques sans risque établi pour l'homme et **ceci permet de prouver leur innocuité**. De plus, **aucune propriété pathogène ou de virulence n'a été trouvée pour les lactobacilles, les bifidobactéries ou les lactocoques**. En revanche, la Consultation précise que certains membres des bactéries lactiques, comme les entérocoques peuvent posséder des propriétés de virulences. C'est entre autres pour cette raison qu'**Enterococcus ne peut pas être considéré comme un probiotique à usage humain**, d'après la Consultation. En effet, les souches d'*Enterococcus* peuvent présenter un haut niveau de résistance à la Vancomycine ou peuvent acquérir cette résistance et la transférer à d'autres micro-organismes. (53)

3. Questions réglementaires

a) Notion de complément alimentaire

Bien que les réglementations diffèrent selon le pays où on se trouve, les probiotiques sont pour la plupart considérés comme des compléments alimentaires. Ce statut les différencie des médicaments, qui eux sont autorisés à revendiquer des indications thérapeutiques, du fait qu'ils ont prouvé leur efficacité dans le traitement d'une pathologie, l'atténuation ou la guérison d'une maladie. Les compléments alimentaires ne peuvent eux comporter que des allégations de santé générales.

Une allégation de santé est définie comme une déclaration, qui caractérise la relation de toute substance avec une maladie ou une affection liée à la santé. Cette déclaration devrait se fonder sur

des connaissances bien établies et généralement acceptées à partir de données scientifiques et / ou de recommandations d'organismes de santé publique nationaux ou internationaux. (53)

La Consultation recommande que les allégations de réduction d'une maladie soient autorisées pour des probiotiques spécifiques uniquement si elles ont été démontrées à l'aide des lignes directrices.

b) Un étiquetage approprié

Afin de bien pouvoir identifier un probiotique présent dans un produit, la Consultation recommande que **l'espèce microbienne soit mentionnée sur l'étiquette**. De plus, si un processus de sélection a été entrepris au niveau de la souche, il faudra **inclure dans l'étiquette l'identité de cette souche**. En effet, l'effet d'un probiotique est spécifique de la souche utilisée.

L'étiquette, en plus d'énumérer toutes les bactéries probiotiques présentes dans le produit, devra mentionner la **concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation**. (53)

c) Surveillance post-commercialisation

La Consultation recommande la mise en place d'un système de surveillance post-commercialisation afin de surveiller les résultats de l'administration de probiotiques sur le long terme. Ceci dans le but d'identifier d'éventuels effets secondaires mais aussi d'évaluer d'éventuels avantages des probiotiques à long terme. (53)

d) Conclusions de la Consultation sur les probiotiques

La Consultation a abordé cinq points dans la conclusion de son rapport :

- 1- Les experts ont convenu qu'il existe des **preuves scientifiques** suffisantes pour indiquer que la consommation de probiotiques engendre potentiellement des effets bénéfiques pour la santé humaine.

Cependant, des données de recherche supplémentaires sont encore nécessaires pour confirmer un certain nombre de ces effets bénéfiques. La Consultation recommande donc d'appliquer une approche systématique en suivant les **lignes directrices** énoncées pour l'évaluation des probiotiques.

- 2- De nombreuses études prouvent que certaines souches spécifiques de probiotiques sont **sans danger** pour l'homme et sont capables de **conférer certains bienfaits pour la santé de l'hôte**.

Cependant, ces avantages **ne peuvent pas être extrapolés à d'autres souches** sans expérimentation.

- 3- Les bienfaits pour la santé pour lesquels les probiotiques peuvent être appliqués comprennent des affections telles que les **infections gastro-intestinales**, certains **troubles intestinaux**, les **allergies** et les **infections urogénitales**, qui affectent une grande partie de la population mondiale.

La Consultation conseille que l'utilisation de probiotiques pour prévenir et traiter ces troubles devrait être plus largement envisagée par la communauté médicale.

- 4- Les probiotiques peuvent également être pris par des personnes en bonne santé comme moyen de **prévention de certaines maladies** et pour **moduler l'immunité** de l'hôte.

- 5- Il n'existe pas actuellement de base internationale fixant un statut réglementaire pour les probiotiques en tant que composant des aliments. Dans quelques pays seulement, des procédures réglementaires sont en place pour permettre de décrire les effets bénéfiques pour la santé spécifiques des produits probiotiques.

e) Les onze recommandations

Pour finir, en synthèse du rapport, la Consultation a émis onze recommandations :

- 1- Les souches probiotiques potentielles doivent être **identifiées** par des méthodes comprenant des techniques moléculaires internationalement acceptées et **nommées** selon le Code International de Nomenclature. De plus, les souches doivent de préférence être **déposées dans une collection de cultures de renommée internationalement reconnue**.
- 2- Pour être qualifié de probiotique, le micro-organisme probiotique doit pouvoir conférer à l'hôte des **effets bénéfiques pour la santé**, comme définis dans la section 5 de ce rapport, **dans le véhicule de produit réel** qui sera mis à la disposition des humains.
- 3- Il est nécessaire **d'affiner les tests *in vitro* et *in vivo*** afin de mieux prédire la capacité des microorganismes probiotiques à fonctionner chez l'homme.
- 4- Il existe un besoin de plus de **données d'efficacité statistiquement significatives** chez l'homme.
- 5- Les **bonnes pratiques de fabrication** doivent être appliquées avec une assurance qualité et des **conditions de durée de conservation établies**, et **l'étiquetage doit être clair** pour inclure le dosage minimum et les **allégations de santé vérifiables**.
- 6- Le statut réglementaire des probiotiques en tant que composant des aliments doit être établi au niveau international.
- 7- La Consultation recommande qu'un **cadre réglementaire** soit établi pour mieux répondre aux problèmes liés aux probiotiques, notamment l'efficacité, l'innocuité, l'étiquetage, la fraude et les allégations.
- 8- Les produits probiotiques dont il est démontré qu'ils confèrent à l'hôte des effets bénéfiques pour la santé **devraient être autorisés à décrire ces effets bénéfiques spécifiques pour la santé**.
- 9- Des systèmes de surveillance, y compris la **traçabilité** et la **surveillance post-commercialisation**, doivent être mis en place pour enregistrer et analyser tout événement indésirable associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient également être utilisés pour surveiller les avantages pour la santé à long terme des souches probiotiques.
- 10- Des efforts devraient être faits pour rendre les produits probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour les populations à haut risque de morbidité et de mortalité.
- 11- Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour examiner les critères et les méthodes applicables aux probiotiques.(53)

D. Le rapport de 2002

Un rapport du groupe de travail mixte FAO/OMS portant sur la rédaction de lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques dans les aliments a été publié en mai 2002.(54) Ce rapport précise certains points déjà abordés dans le rapport de 2001 et aborde également de nouvelles notions. Les objectifs étaient d'identifier et de définir les exigences minimales requises pour le statut probiotique. Ce rapport contient donc des lignes directrices et des précisions sur les critères et la méthodologie à utiliser pour **l'évaluation des probiotiques**, et pour identifier et définir les données qui doivent être disponibles pour **étayer avec précision les allégations de santé**.

Un schéma résumant ces lignes directrices a été publié dans ce rapport (54) :

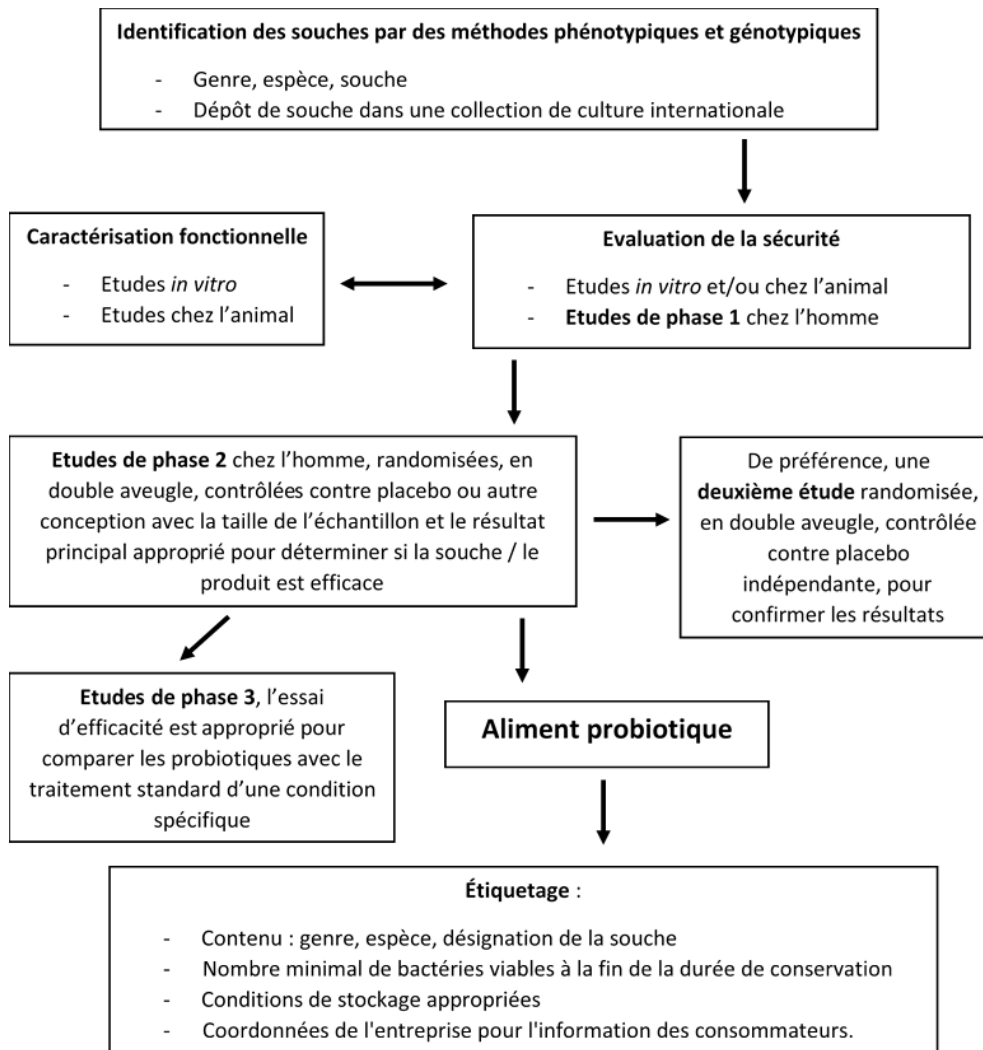


Figure 6 : Lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques à usage alimentaire (50)

Plusieurs points sont repris dans cette figure :

- La nécessité de connaître le **genre** et **l'espèce** de la souche probiotique. L'état actuel des connaissances suggère que **les effets probiotiques sont spécifiques à la souche**. L'identité de la **souche** est importante pour relier une souche à un effet spécifique sur la santé ainsi que pour permettre une surveillance précise et des études épidémiologiques.

Pour rappel, il est recommandé que toutes les souches soient déposées dans une collection de cultures internationalement reconnue.(54)

1. Les tests *in vitro*

La figure souligne également la nécessité de **réaliser des tests *in vitro*** pour :

- Evaluer la sécurité des micro-organismes probiotiques
- Acquérir des connaissances sur les souches et sur le mécanisme de l'effet probiotique (c'est ce que l'on appelle la **caractérisation fonctionnelle**)

Cependant, les experts soulignent le fait que les tests actuellement disponibles ne sont pas entièrement adéquats pour prédire la fonctionnalité des micro-organismes probiotiques dans le corps humain. De ce fait, les données obtenues *in vitro* pour une souche ne suffiront pas pour la décrire comme probiotique. C'est pour cette raison que l'efficacité de la souche probiotique devra être confirmée par la réalisation d'essais chez l'homme. Les experts recommandent l'utilisation de tests *in vitro* utilisant des cibles spécifiques dont les résultats obtenus pourraient être mis en corrélation avec les résultats *in vivo*.

Ils ont établi une liste des principaux tests *in vitro* actuellement utilisés pour l'étude des souches probiotiques (54) :

- Résistance à l'acidité gastrique
- Résistance aux acides biliaires
- Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines
- Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes
- Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces
- Activité de l'hydrolase des sels biliaires
- Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)

2. Evaluer la sécurité

Ils ont ensuite soulevé la nécessité de prouver qu'une souche probiotique est sûre (c'est l'**évaluation de la sécurité**).

Les probiotiques sont principalement composés de lactobacilles et de bifidobactéries et sont donc de ce fait généralement considérés comme sûrs. Néanmoins, les probiotiques peuvent théoriquement être responsables de quatre types d'effets secondaires : **infections systémiques**, **activités métaboliques délétères**, **stimulation immunitaire excessive** chez les individus sensibles et **transfert de gènes**.

Pour évaluer la sécurité d'une souche probiotique, le groupe de travail recommande que les tests suivants soient réalisés (54):

- Détermination des profils de résistance aux antibiotiques
- Évaluation de certaines activités métaboliques
- Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme
- Surveillance épidémiologique des événements indésirables chez les consommateurs (après commercialisation)
- Si la souche en cours d'évaluation appartient à une espèce connue comme étant productrice d'une toxine, elle doit être testée pour la production de toxines.
- Si la souche en cours d'évaluation appartient à une espèce à potentiel hémolytique connu, la détermination de l'activité hémolytique est requise

3. Les tests *in vivo*

Il est nécessaire de **réaliser des tests *in vivo*** (chez l'animal ou chez l'homme) pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des souches probiotiques en conditions cliniques.

Le principal résultat des études d'efficacité sur les probiotiques devrait prouver un effet bénéfique lors d'essais chez l'homme. Par exemple, une **amélioration statistiquement et biologiquement significative** de l'état, des symptômes, des signes, du bien-être ou de la qualité de vie. Voire même une réduction du risque de maladie, un allongement du délai avant une récurrence, une récupération plus rapide de la maladie. Ces tests *in vivo* seront divisés en plusieurs étapes :

- La phase 1 pour prouver l'**innocuité** (voir paragraphe ci-dessus sur l'évaluation de la sécurité) ;
- La phase 2 pour prouver l'**efficacité du probiotique par rapport à un placebo** (étude randomisée et en double aveugle, contrôlée contre placebo) mais aussi pour détecter d'éventuels effets indésirables ;
- La phase 3 pour comparer l'**efficacité du probiotique par rapport à une thérapie standard**. Cette phase 3 n'est généralement pas réalisée pour les probiotiques.
- La phase 4 pour surveiller le produit après sa commercialisation.(54)

4. La notion d'étiquetage

Les experts rappellent que des **allégations de santé** peuvent être présentes sur l'étiquette. Ils constatent que dans la plupart des pays, seules les allégations de santé **générales** sont autorisées sur les produits contenant des probiotiques. Les allégations de santé **spécifiques** ne sont généralement pas autorisées, faute de preuves scientifiques suffisantes « conformément aux lignes directrices énoncées ». (54)

Le groupe de travail recommande que les informations suivantes soient décrites sur l'étiquette :

- Le genre, l'espèce et la souche ;
- Le nombre minimal viable de chaque souche probiotique à la fin de la durée de conservation ;
- Les conditions de stockage appropriées
- Les coordonnées de l'entreprise pour l'information des consommateurs.

Si une allégation de santé existe :

- L'allégation de santé ;
- La portion suggérée doit fournir la dose efficace de probiotiques liée à l'allégation de santé. (54)

E. Elaboration d'un outil pour l'évaluation des probiotiques commercialisés en France

1. Présentation de l'outil

Au vu de tous les éléments abordés dans les rapports de 2001 et de 2002, nous avons pu élaborer un tableau récapitulatif des points essentiels à vérifier lors de l'évaluation d'un probiotique. Ce tableau reprend donc les lignes directrices et les recommandations émises par la Consultation mixte (composée d'experts de la FAO et de l'OMS) lors du rapport de 2001 ainsi que par le groupe de travail mixte FAO/OMS réuni pour le rapport de 2002, concernant l'évaluation des probiotiques.

Nous tâcherons au cours de cette thèse de nous appuyer sur ce tableau pour évaluer les probiotiques commercialisés en France sur le marché officinal.

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	
Si réalisation de tests <i>in vitro</i> :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes	
<input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme	
<input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille , une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 2 : Evaluation des probiotiques

Le tableau sera complété en validant ou non chaque critère dans la colonne de droite. Ainsi, la colonne de droite du tableau permettra de répondre « OUI », « NON » ou « NC » pour « non connu » lorsque nous n’aurons trouvé aucune information relative au point abordé.

2. La liste QPS

Il existe une **liste QPS** (présomption d’innocuité reconnue ou en anglais *Qualified Presumption of Safety*, EFSA, 2013) qui énumère les souches probiotiques « jugés historiquement comme sûrs pour l’homme » ; prouvant ainsi leur innocuité.

L’EFSA (*European Food Safety Authority*) définit la **présomption d’innocuité reconnue (QPS)** comme une présomption fondée sur des preuves raisonnables. Si, lors de leur évaluation, les experts concluent qu’un **groupe de micro-organismes** ne suscite **pas de problèmes en termes de sécurité**, le groupe dans son ensemble se voit accorder le « statut QPS ». Les micro-organismes appartenant à ce groupe **ne seront pas soumis à une évaluation complète de sécurité**. (55)

« Pour obtenir le statut QPS, un microorganisme doit répondre aux critères suivants :

- son **identité taxonomique** doit être clairement définie ;
- le **corpus de connaissances** disponibles doit être suffisant pour établir sa sécurité ;
- **l’absence de propriétés pathogènes** doit être établie et justifiée ;
- **l’utilisation prévue** doit être clairement décrite. » (55)

L’EFSA rappelle donc que les microorganismes mal définis, pour lesquels certains problèmes de sécurité sont identifiés ou pour lesquels il n’est pas possible de déterminer avec certitude s’ils posent un problème de sécurité pour l’homme, l’animal ou l’environnement, ne se verront pas accorder le statut QPS et **devront faire l’objet d’une évaluation complète**.

Si les souches probiotiques sont inscrites sur cette liste QPS, il n’y a donc pas de nécessité de réaliser des tests relatifs à l’innocuité de la souche. Si le probiotique évalué utilise des souches inscrites sur cette liste, nous utiliserons le tableau suivant :

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l’estomac</i>)	
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l’intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l’exposition de la bile</i>)	
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L’ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l’ espèce du micro-organisme	
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	
<input type="checkbox"/> Présence d’une allégation de santé	
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	

<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	
Si réalisation de tests <i>in vitro</i> :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 3 : Evaluation des probiotiques avec des souches inscrites à la liste QPS

F. Le cadre réglementaire des probiotiques en France

Dans le cadre de cette thèse, les produits contenant des probiotiques dont nous allons parler font généralement partie des compléments alimentaires.

Ils n'ont donc pas pour la plupart ni le statut de médicament, ni le statut de spécialité pharmaceutique tels que définis aux articles L. 5111-1 et L. 5111-2 du code de la santé publique.

1. Règlementation relative aux compléments alimentaires

Le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires définit les compléments alimentaires comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». (56)

L'article 8 de ce décret rappelle que « l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite **n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de**

traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés. » En effet, ces propriétés répondent à la définition du médicament.

L'étiquetage de ces compléments alimentaires doit obligatoirement porter les indications suivantes :

- 1) Le **nom des catégories de nutriments ou substances** caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- 2) La **portion journalière** de produit dont la consommation est recommandée ;
- 3) Un avertissement indiquant qu'il est **déconseillé de dépasser la dose journalière** indiquée ;
- 4) Une déclaration visant à **éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié** ;
- 5) Un avertissement indiquant que les produits **doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.** (56)

2. Réglementation relative aux allégations nutritionnelles et de santé

On peut retrouver sur certains de ces compléments alimentaires des **allégations nutritionnelles et de santé**. Ces allégations sont strictement encadrées par la réglementation européenne (Règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement européen et du Conseil), ce qui permet une harmonisation entre les différents Etats membres. La Commission européenne fixe une liste énumérant un nombre limité d'allégations santé autorisées. Le complément alimentaire n'étant pas un médicament, il ne pourra en aucun cas revendiquer un effet thérapeutique. (57)

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) définit une **allégation** comme « un message, figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants. »(58)

Il existe d'un point de vue réglementaire deux types d'allégations :

- Les **allégations nutritionnelles** qui font référence à la **teneur d'un nutriment** dans un aliment.(58) Elles sont définies comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par :
 - l'énergie (valeur calorique) qu'elle :
 - fournit,
 - fournit à un degré moindre ou plus élevé, ou
 - ne fournit pas, et/ou
 - les nutriments ou autres substances qu'elle:
 - contient,
 - contient en proportion moindre ou plus élevée, ou
 - ne contient pas. »(59)
- Les **allégations de santé** qui mettent en exergue un **lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé**. Une allégation santé peut donc revendiquer la diminution d'un facteur de risque ou celle d'un risque de maladie. En revanche, elle ne peut pas revendiquer la prévention ou la guérison d'une pathologie (mention thérapeutique). (58) Elles sont définies comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé. »(59)

C'est l'EFSA qui **évalue** les allégations de santé avant la mise sur le marché d'un complément alimentaire. Pour élaborer son avis, l'Autorité :

- vérifie si le libellé proposé pour l'allégation de santé se fonde sur des données scientifiques ;
- examine si le libellé de l'allégation de santé répond aux critères énoncés dans le règlement (CE) n°1924/2006 ;
- juge si le libellé proposé pour l'allégation de santé est compréhensible et a un sens pour le consommateur moyen.(60)

Puis, c'est la Commission européenne qui **établit** le **registre d'allégations autorisées** (environ 4600). (58)

En pratique, depuis le 1^{er} juillet 2007, tout fabricant peut demander l'insertion d'une nouvelle allégation à la liste autorisée en présentant une **demande** auprès d'un **pays de l'UE**. Ce dernier la transmet à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (**EFSA**) et la Commission rend ensuite sa décision sur l'utilisation de l'allégation en se fondant sur l'avis scientifique de l'EFSA.

En recherchant dans le **registre de l'UE sur les allégations nutritionnelles et de santé** (61) le terme « probiotique », on trouve 129 entrées relatives à ce terme. Ensuite, si on filtre uniquement les allégations autorisées, on ne trouve aucun résultat. Ceci signifie que les 129 demandes relatives aux probiotiques n'ont pas été autorisées. Sachant que sur les 2338 entrées au total, seulement 261 ont été autorisées. Concernant les demandes relatives aux probiotiques, plusieurs motifs de « non autorisation » ont été énoncés :

- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet effet allégué pour cet aliment n'a pas été prouvé. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet effet allégué pour cet aliment n'est pas un effet physiologique bénéfique comme l'exige le règlement. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet effet allégué pour cet aliment n'est pas suffisamment défini pour pouvoir être évalué et l'allégation n'a donc pas pu être étayée. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet aliment n'est pas suffisamment caractérisé pour permettre une évaluation scientifique de cet effet allégué et l'allégation n'a donc pas pu être étayée. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, les preuves fournies sont insuffisantes pour justifier cet effet allégué pour cet aliment. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet effet allégué pour cet aliment n'a pas été prouvé. »
- « Non-respect du règlement car, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet aliment n'est pas suffisamment caractérisé pour permettre une évaluation scientifique de cet effet allégué et l'allégation n'a donc pas pu être étayée. »
- « Non-respect du règlement parce que, sur la base des preuves scientifiques évaluées, cet aliment n'est pas suffisamment caractérisé pour une évaluation scientifique de cet effet allégué et cet effet allégué pour cet aliment n'est pas suffisamment défini pour pouvoir être évalué et l'allégation n'a donc pas pu être étayée. »(61)

Les dossiers relatifs aux probiotiques ont donc été rejetés par l'EFSA majoritairement en raison **d'insuffisance de caractérisation de la souche** et **d'insuffisance de preuves scientifiques**.

Un expert en affaires réglementaires a expliqué cette problématique lors des conférences de Vitafoods de 2018 (62). Il explique qu'en théorie, « le règlement (CE) 1924 / 2006 permet, dans son article 13.5, d'obtenir une allégation exclusive en se basant sur les nouvelles preuves scientifiques. » Mais que « ceci représente un **investissement industriel considérable** pour une exclusivité commerciale de seulement 5 ans. » L'obtention d'une allégation de santé pour un probiotique est donc possible théoriquement mais l'expert averti sur le fait que « l'autorité européenne de la sécurité des aliments (EFSA) ne valide que très rarement une nouvelle allégation ». Il énumère ensuite les raisons des échecs de demande d'allégation pour les probiotiques :

- manque de caractérisation,
- bénéfice santé non spécifique,
- allégations thérapeutiques,
- analyses non appropriées,
- cible de la population non appropriée,
- défauts dans la conception de l'étude (62)

Dans le rapport d'activité de 2017 de SYNADIET, l'interdiction de l'utilisation du terme « probiotique » par les autorités françaises et européennes est également abordée. Ils expliquent dans ce rapport qu'ils ont engagé une stratégie de négociation avec la Commission européenne via EHPM dans le but « d'obtenir la possibilité d'employer le terme 'probiotiques' et une allégation nutritionnelle 'contient des probiotiques'. »(63)

Face à cette réglementation souvent perçue trop stricte par les industriels (64), certains fabricants de probiotiques utilisent des stratégies de formulation intelligentes. Du fait de l'absence d'allégation autorisée sur les souches probiotiques, la communication sur ces produits est complexe. Ainsi, certains fabricants contournent le problème en réalisant des formules qui associent des probiotiques à des plantes, des vitamines et/ou des minéraux qui eux bénéficient d'allégations autorisées.(65)

3. Surveillance post-commercialisation

Concernant la surveillance des compléments alimentaires sur le marché français, l'ANSES a mis en place plusieurs études/dispositifs :

L'ANSES réalise régulièrement des études de la consommation des compléments alimentaires : ce sont les **études individuelles nationales des consommations alimentaires (Inca)**.

Elle a également mis en place depuis 2009 un **dispositif de nutrivigilance**. Il a pour objectif **d'identifier et de collecter les effets indésirables** liés à la consommation des compléments alimentaires, déclarés par les professionnels de santé, notamment des médecins et des pharmaciens. Ce dispositif contribue donc à renforcer la sécurité du consommateur. Après avoir recueilli ces données, l'ANSES réalise des expertises afin d'évaluer les risques liés à la consommation de ces produits et émet des recommandations.(57)

G. Le cadre réglementaire des probiotiques au Canada

Au Canada différents types d'allégations relatives aux probiotiques sont possibles. « Une allégation santé relative aux probiotiques peut être présentée dans un **libellé** ou une **illustration** apparaissant **sur l'étiquette** ou **dans la publicité** d'un aliment pour donner l'impression que l'aliment est bon pour la santé. »(66)

Santé Canada a élaboré un document en 2009 : « Lignes directrices - Utilisation de microorganismes probiotiques dans les aliments » qui reprend les critères permettant de déterminer quelles allégations relatives aux probiotiques sont jugées acceptables.

Ce document est utilisé par l'Agence Canadienne d'Inspection des Aliments (ACIA) « pour **administrer** et **évaluer** la conformité des produits alimentaires contenant des microorganismes probiotiques à la *Loi sur les aliments et drogues* et aux dispositions « alimentaires » du *Règlement sur les aliments et drogues*. »(67)

Ces lignes directrices ont été établies en s'appuyant sur le rapport de la Consultation mixte d'experts FAO/OMS de 2001 (*Évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes*) dont nous avons parlé précédemment mais aussi sur le rapport élaboré en 2002 par le groupe de travail FAO/OMS (*Lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques dans les aliments*).

Les points essentiels de ces **lignes directrices** sont résumés ci-dessous :

- « Le terme « probiotique » et les termes et indications semblables (y compris les noms commerciaux qui donnent l'impression que le produit est bénéfique pour la santé) devraient être accompagnés d'une **déclaration précise et validée faisant mention des bienfaits ou des effets du probiotique**. Cela réduira les chances que ces déclarations soient imprécises, peu informatives ou trompeuses.
- Des allégations santé validées portant sur les bienfaits ou les effets des probiotiques sont des déclarations qui reposent sur des **données probantes propres à la souche**.
- Lorsqu'il utilise une allégation relative à un probiotique, le fabricant ou l'importateur devrait avoir à sa disposition des **documents permettant de déterminer l'identité, l'innocuité, la viabilité, la concentration et la stabilité de la souche probiotique** ajoutée à l'aliment.
- Le fabricant ou l'importateur doit se conformer à toutes les exigences s'appliquant à la vente d'aliments, notamment celles qui portent sur l'emploi et l'étiquetage d'ingrédients utilisés dans les nouvelles technologies servant à l'incorporation d'un microorganisme viable à des fins d'application alimentaire.
- Les aliments devraient contenir, **au minimum, la quantité de micro-organismes probiotiques requis pour donner lieu à l'effet bénéfique allégué ou au bienfait sur la santé tout au long de la durée de conservation du produit**. Il devrait conserver les documents permettant d'étayer les caractéristiques de fonctionnalité du produit (c.-à-d. la stabilité et la viabilité de la souche probiotique ou de la culture composite). » (66,67)

Concernant l'identification de la souche, il est recommandé que l'allégation soit relative à un probiotique défini par le **genre** et l'**espèce** du microorganisme mais aussi par le **nom de la souche** (au moyen du numéro attribué par une banque de culture reconnue à l'échelle internationale).

« La quantité de micro-organisme probiotique présente dans le produit à la fin de sa durée de conservation doit être indiquée en Unités Formatrices de Colonies (**UFC**) par portion indiquée de l'aliment. »(66)

Plusieurs types d'allégations sont possibles :

- Des **allégations de réduction du risque de maladies et allégations thérapeutiques relatives aux probiotiques.**

Une allégation thérapeutique se définit comme « une allégation qui assimilerait un aliment à un médicament ou à un produit de santé naturel (allégation pharmaceutique). Il s'agit d'une allégation au sujet du diagnostic, du traitement, de l'atténuation ou de la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal, ou de ses symptômes, ou d'une allégation ayant trait à la correction, à la restauration ou à la modification de fonctions organiques chez l'humain. » Ce type d'allégation est donc réservée aux produits utilisées pour un **usage thérapeutique.**(67)

Pour ce type d'allégation une évaluation préalable à la mise sur le marché doit être réalisée par la Direction des aliments de Santé Canada et une modification réglementaire doit être apportée au *Règlement sur les aliments et drogues* afin de permettre son utilisation.(66)

- Des **allégations fonctionnelles relatives aux probiotiques.** C'est principalement ce type d'allégation qui va être utilisée pour les probiotiques. (66)

Une allégation fonctionnelle se définit comme « une allégation santé qui décrit les **effets physiologiques** d'un aliment ou de constituants alimentaires sur les fonctions normales ou les activités biologiques de l'organisme associées à la santé ou à la performance. »(67)

Dans cette catégorie, deux sous-types d'allégations sont différenciées :

- Des **allégations spécifiques à la souche.** Ce sont des énoncés portant sur les avantages pour la santé et les effets sur celle-ci de **souches spécifiques de probiotiques.** À l'heure actuelle, aucune allégation spécifique à la souche n'a été acceptée par Santé Canada. (66)
- Des **allégations non spécifiques à la souche.** Ce sont des mentions portant sur la **nature** des probiotiques. Ces allégations sont acceptables sans que le fabricant ait besoin de procéder à un examen détaillé de la preuve scientifique.(66) Ainsi, ces allégations peuvent viser une ou plusieurs espèces bactériennes présentées au « Tableau des allégations non spécifiques à la souche acceptées pour les probiotiques » : (66)

Espèces bactériennes admissibles Nom latin et synonyme, le cas échéant	Allégations non spécifiques à la souche acceptées pour les probiotiques
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bifidobacterium adolescentis</i> • <i>Bifidobacterium animalis</i> sous-espèce <i>animalis</i> • <i>Bifidobacterium animalis</i> sous-espèce <i>lactis</i> -synonyme : <i>Bifidobacterium lactis</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Bifidobacterium breve</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> sous-espèce <i>infantis</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> sous-espèce <i>longum</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus fermentum</i> • <i>Lactobacillus gasseri</i> • <i>Lactobacillus johnsonii</i> • <i>Lactobacillus paracasei</i> • <i>Lactobacillus plantarum</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus salivarius</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Probiotique présent naturellement dans la flore intestinale*. • Fournit des microorganismes vivants présents naturellement dans la flore intestinale*. • Probiotique contribuant à la santé de la flore intestinale*. • Fournit des microorganismes vivants contribuant à la santé de la flore intestinale*. <p>*Le terme « flore intestinale » peut être remplacé par « flore du tube digestif ».</p>

Tableau 4 : Tableau des allégations non spécifiques à la souche acceptées pour les probiotiques (62)

Pour pouvoir utiliser ces allégations, plusieurs conditions doivent être réunies :

- Les **conditions générales** : le fabricant ou l'importateur du produit doit suivre les lignes directrices en ce qui concerne les documents permettant de déterminer l'**identité**, l'**innocuité**, la **viabilité**, la **concentration** et la **stabilité** de la souche probiotique ajoutée à l'aliment.(66)
- Mais aussi, les **conditions spécifiques** qui abordent deux aspects : les **espèces admissibles** et les **concentrations minimales**. En effet, pour utiliser ce type d'allégation, il faudra que le produit contienne **au moins une des espèces** listées dans le tableau. Mais, il faudra aussi que le produit contienne **au moins 1 x 10⁹ UFC** (Unités Formant des Colonies) de l'un ou plusieurs des microorganismes admissibles.(66)

III. Le marché des probiotiques

A. Dans le monde

Selon le rapport établi par l'OMS et la FAO en novembre 2018 (68), « le marché mondial des **ingrédients** probiotiques a été évalué à **1,5 milliard de dollars** en 2016 et devrait atteindre les **2,15 milliards de dollars** d'ici 2021 (source IPA). » Autrement dit, le marché mondial des ingrédients probiotiques devrait être multiplié par 1,43 en seulement 5 ans.

En 2016, les revenus se répartissaient comme suit : aliments et boissons fonctionnels 58 %, compléments alimentaires 29 %, autre alimentation humaine 3 %, alimentation pour animaux et autres 10 % (source IPA).(68)

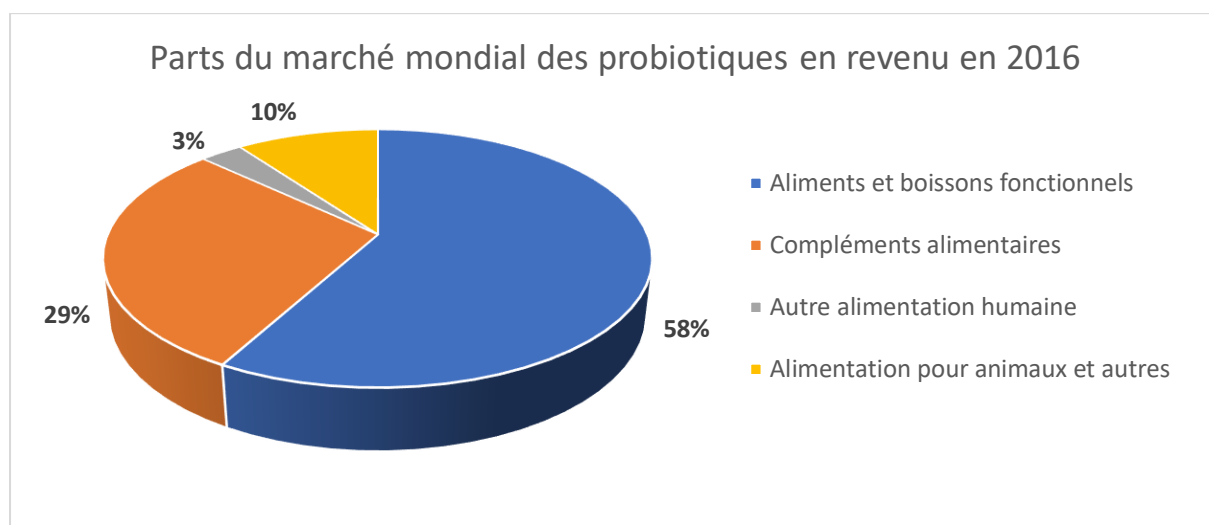


Figure 7 : Parts du marché mondial des probiotiques en revenu en 2016

Nous pouvons donc voir que le marché auquel nous allons nous intéresser au cours de cette thèse : les compléments alimentaires probiotiques, représente à lui seul 29 % du marché mondial des probiotiques.

Selon Global Market Insights, le marché mondial des probiotiques représentait **35 milliards de dollars en 2016** et un CAGR (*Compound Annual Growth Rate* ou en français : taux de croissance annuel composé) de **7,4 % en 2024**. (69) Le CAGR mesure le taux de croissance annuel moyen d'un placement sur une période de temps définie. Ce chiffre annonce donc une belle croissance pour le marché mondial des probiotiques.

Lors de la publication par SYNADIET (le Syndicat National des Compléments Alimentaires) des comptes-rendus des conférences Vitafoods 2018 (62), un expert de la National Science Foundation (NSF) estime que le marché des probiotiques va être amené à atteindre l'ordre des **50 milliards de dollars de chiffre d'affaires mondial** d'ici 5 ans (soit en 2023). Il explique que cette « croissance considérable » est due à la prise de conscience des bienfaits des probiotiques par les consommateurs.

D'après Adroit Market Research, le marché mondial des probiotiques sera témoin d'une croissance rapide de la demande au cours de la période 2019-2025. « L'un des principaux facteurs susceptibles de stimuler le marché au cours des prochaines années est la forte demande de produits sains chez les consommateurs, par exemple les probiotiques. » Ils expliquent qu'en plus d'être bien connus pour améliorer la fonctionnalité intestinale et pour stimuler l'immunité, les probiotiques ont également d'autres avantages comme leur utilisation pour la « santé bucco-dentaire, la santé de la peau, la santé

féminine, le contrôle du poids et le diabète, l'endurance sportive, la santé cognitive et la santé cardiovasculaire. » Ils abordent également le fait que l'arrivée de « produits de beauté fermentés riches en nutriments ainsi qu'en d'autres éléments, y compris les antioxydants, les probiotiques et les vitamines » va stimuler davantage la croissance du marché des probiotiques. (70)

En revanche, ils annoncent que les « réglementations gouvernementales strictes et certains obstacles technologiques » seront probablement des facteurs majeurs qui pourraient freiner la croissance du marché des probiotiques au cours des prochaines années. (70)

Un autre article écrit en juin 2017 par une consultante marketing, spécialiste des marchés de la santé, de l'alimentation et du sport affirme que « les probiotiques constituent aujourd'hui un marché croissant pour les secteurs de la santé et de l'industrie pharmaceutique. »(71) Le marché des probiotiques présente en effet une croissance de **+5% sur 2013-2018**. Lors de la rédaction de cet article, le marché mondial est dominé à 80% par 10 marques : (71)

- Linex (GlaxoSmithKline Plc)
- Biform (Pfizer Inc)
- Enterogermina (Sanofi)
- Hylak (Procter & Gamble Co, The)
- Enterolactis (Sofar SpA)
- Yovis (Alfasigma)
- Neolactoflorene (Montefarmaco SpA)
- Acipol (OTCPharm OAO)
- Bion (Merck KGaA)
- Lactofiltrum (Leksir ZAO)

Certaines de ces marques ne sont pas présentes en France.

La consultante marketing affirme également que « les réseaux de distribution des probiotiques sont encore de façon majoritaire la **pharmacie**, la **parapharmacie** puis **internet**, pour un **prix moyen tout canal de 12 euros**. »

Au départ les probiotiques étaient surtout utilisés en gastro-entérologie afin de réguler le transit et restaurer la flore intestinale mais aussi pour renforcer le système immunitaire. Depuis quelques années, du fait de l'essor de nouvelles découvertes scientifiques, les probiotiques sont également utilisés dans de nouvelles sphères thérapeutiques : sphère urogénitale, ostéoarticulaire, gestion du poids, nutricosmétique, cardio-vasculaire, dermatologie, pédiatrie, allergie, effets anti-stress, santé buccale et ORL. (71)

B. En France

1. Le marché des compléments alimentaires en France

SYNADIET, le syndicat national des compléments alimentaires, a réalisé une étude du marché des compléments alimentaires en France en 2017 (72).

Quelques chiffres concernant les consommateurs de compléments alimentaires :

- Près de 2/3 des français reconnaissent les bénéfices que peuvent apporter les compléments alimentaires.
- Dans près de 2 cas sur 3, la consommation de compléments alimentaires résulte d'une prescription ou d'un conseil d'un professionnel de santé.

- 59% des consommateurs réguliers de compléments alimentaires ont reçu un conseil ou une prescription d'un professionnel de santé.(73)
- 40% des consommateurs occasionnels ont reçu un conseil ou une prescription d'un professionnel de santé.(73)
- 65% des français s'estiment peu ou pas du tout informés sur les compléments alimentaires, **73% d'entre eux sont demandeurs d'informations** sur les compléments alimentaires, notamment sur :
 - leur qualité (pour 37% des sondés),
 - leur efficacité (pour 36% des sondés),
 - leur composition (pour 35% des sondés).(73)

Ils souhaiteraient en premier lieu que les professionnels de santé soient plus en mesure de les conseiller, de les informer.(72)

- 68% des personnes interrogées souhaiteraient que les médecins généralistes fournissent des informations sur les compléments alimentaires.
- 53% souhaiteraient que les médecins spécialistes fournissent des informations sur les compléments alimentaires.
- **57% souhaiteraient que les pharmaciens fournissent des informations** sur les compléments alimentaires.

Quelques chiffres concernant le marché des compléments alimentaires en France en 2017 :

Le marché des compléments alimentaires est en croissance : 5,8% de croissance du secteur des compléments alimentaires et assimilés en 2017, produits de maintien en bonne santé. Ceci est notamment dû à la consommation de produits dans les catégories liées :

- au stress/sommeil ;
- à la **digestion**, une catégorie **stimulée par le développement des probiotiques** et des plantes (+15,1% en pharmacie, +9,7% en parapharmacie et +2,8% en GMS) ;
- à l'articulation (72)

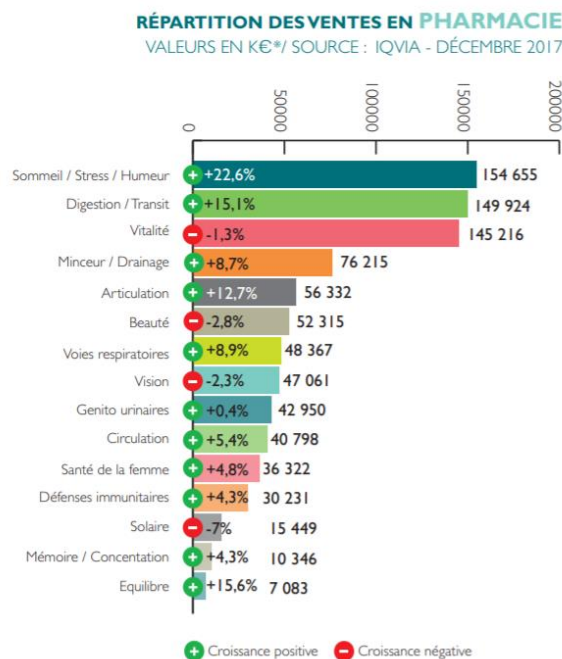


Figure 8 : Répartition des ventes en pharmacie (issu du dossier de presse de SYNADIET de mars 2018 (69))

Pour finir, le syndicat appelle les professionnels de santé « à endosser un rôle-clé dans **l'éducation et l'accompagnement du patient** vers une attitude d'acteur responsable, et **notamment les pharmaciens** dont les officines représentent la moitié des ventes de compléments alimentaires en 2017 (51%). »(72)

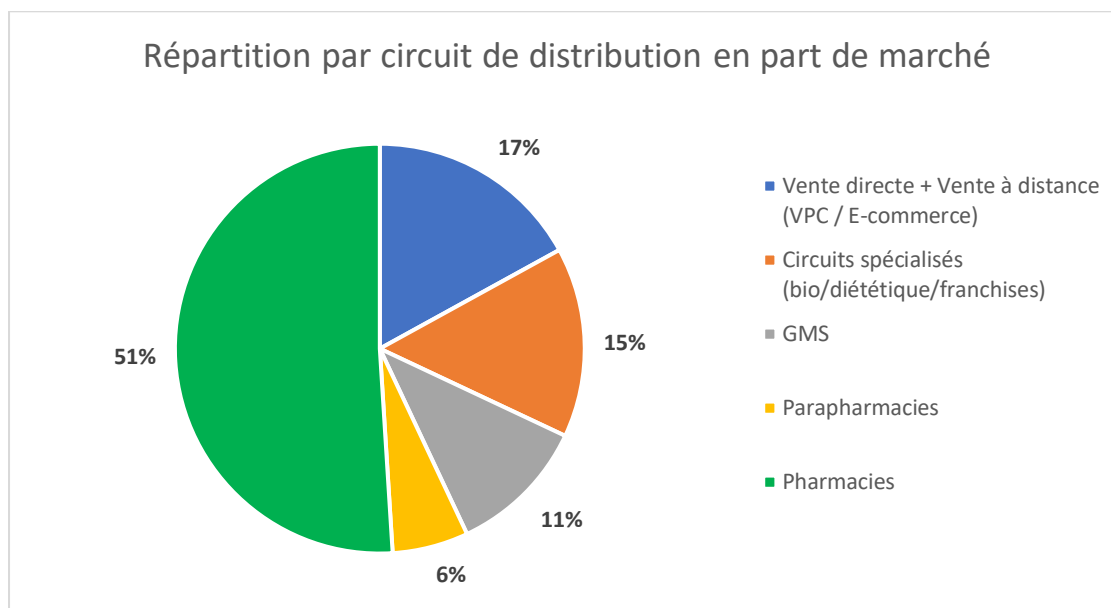


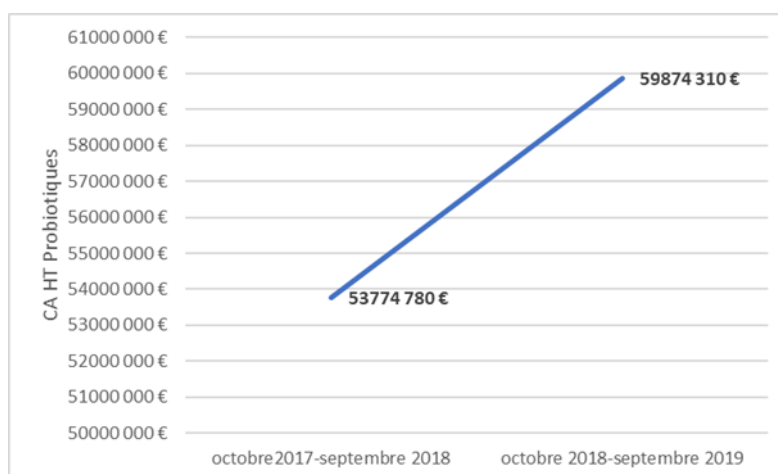
Figure 9 : Répartition par circuit de distribution en part de marché (Inspiré du dossier de presse de SYNADIET de mars 2018 (69))

2. Le marché des probiotiques en France

Au cours de cette thèse nous avons fait appel au concentrateur statistique **OSPharm** Datastat. Cet organisme se destine à l'étude des remontées des actes de ventes effectués dans les pharmacies.

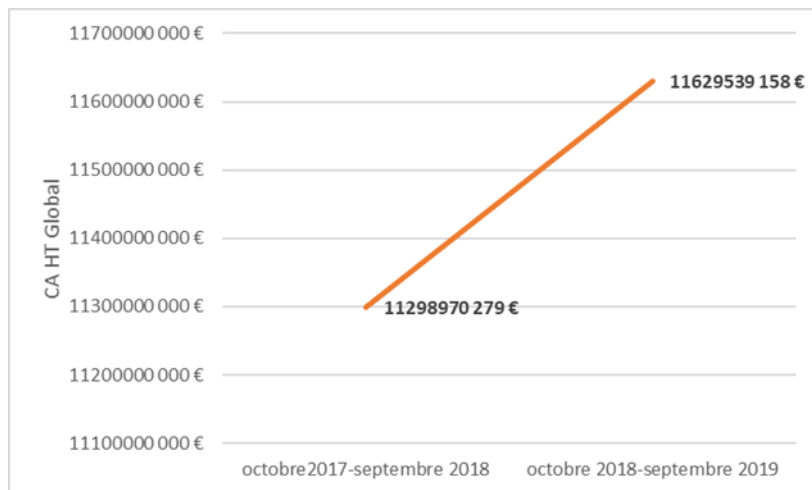
La coopérative Ospharm a ainsi pu nous fournir une analyse du marché des probiotiques en France sur la période d'octobre 2018 à septembre 2019 sur un panel de 6 277 pharmacies.

Figure 10 : Evolution du CAHT des probiotiques en France d'octobre 2017 à septembre 2019 : **+11,34 %**



Nous pouvons voir sur ce graphique que le CAHT (Chiffre d'Affaire Hors Taxe) réalisé avec la vente de produits probiotiques est passé d'environ 54 millions d'euros sur la période d'octobre 2017 à septembre 2018 à environ 60 millions d'euros sur la période d'octobre 2018 à septembre 2019. Soit, une augmentation du CAHT de **11%** environ en seulement 1 an.

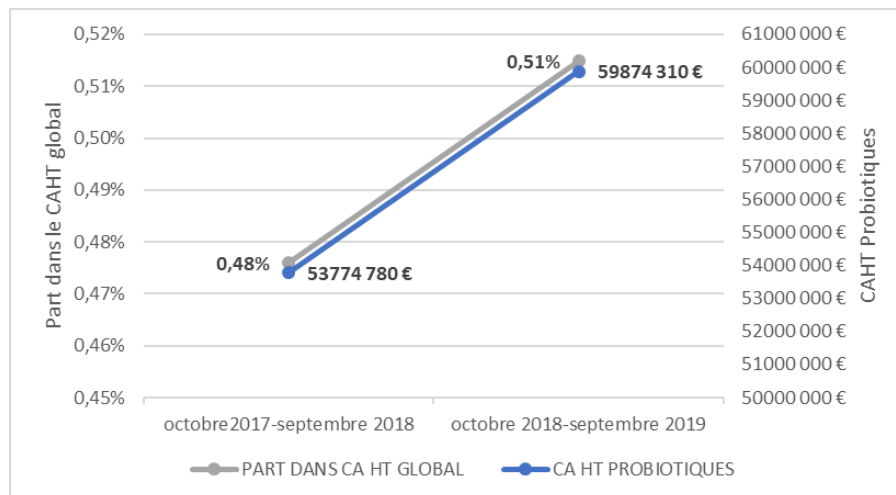
Figure 11 : Evolution du CAHT global en France d'octobre 2017 à septembre 2019 : **+2,93 %**



Ce graphique montre que le CAHT global réalisé en officine est passé d'environ 11,3 milliards d'euros sur la période d'octobre 2017 à septembre 2018 à environ 11,6 milliards d'euros sur la période d'octobre 2018 à septembre 2019. Soit, une augmentation du CAHT de 3% environ en 1 an.

En comparant ce graphique au précédent, nous observons que le « secteur probiotiques » présente une croissance en termes de CAHT nettement supérieure à celle de l'activité globale de l'officine. Cela prouve bien que ce secteur est encore en pleine croissance et cela traduit l'attrait croissant des consommateurs pour ce type de produits.

Figure 12 : Evolution du CAHT des probiotiques et de sa part dans le CAHT global en France d'octobre 2017 à septembre 2019



Ce graphique nous permet de montrer la légère augmentation (de 0,48% à 0,51%) de la part du CAHT des probiotiques dans le CAHT global. Ceci prouve que le « secteur probiotiques » a tendance à prendre un peu plus de place chaque année dans le CAHT global en officine.

a) Répartition du marché par secteur

Figure 13 : Répartition de la part du marché des probiotiques en CAHT par secteur, en France d'octobre 2018 à septembre 2019

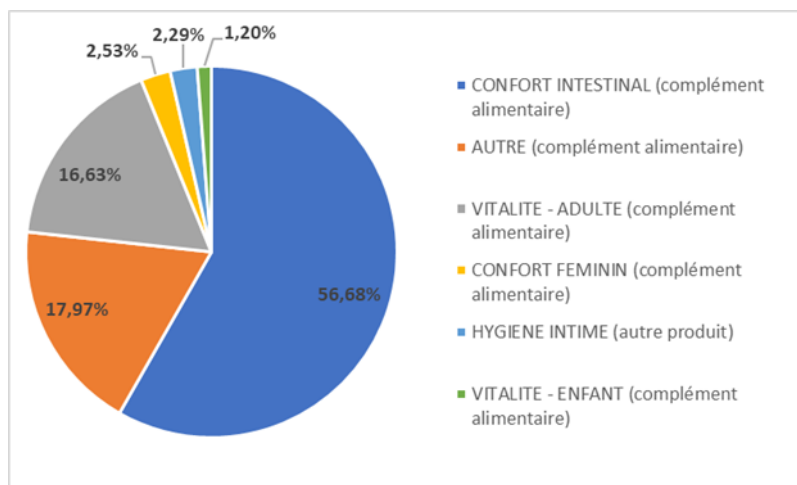


Figure 14 : Répartition des 2,54 % restants en part du marché des probiotiques en CAHT, en France d'octobre 2018 à septembre 2019

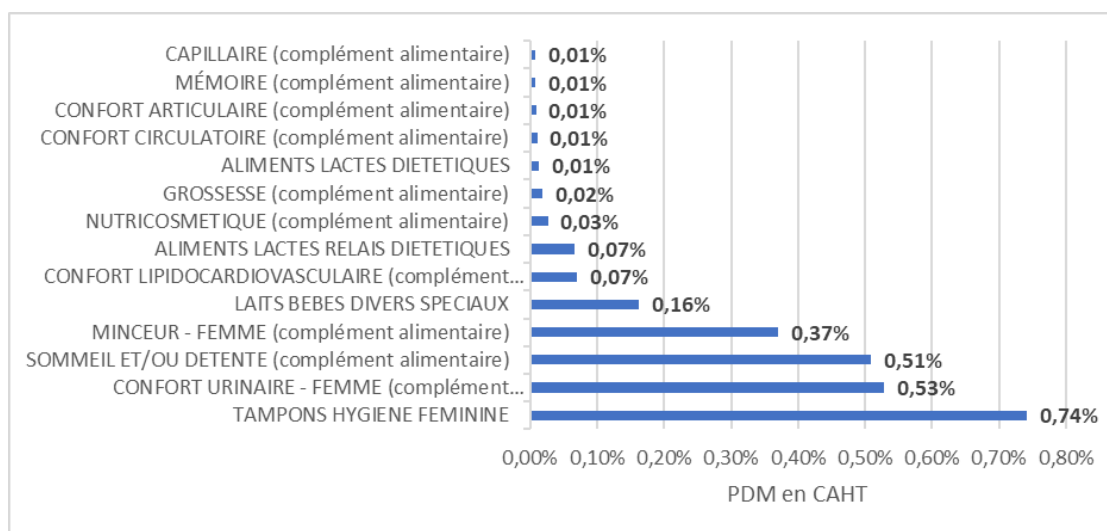


Figure 15 : Répartition de la part du marché des probiotiques en volume par secteur, en France d'octobre 2018 à septembre 2019

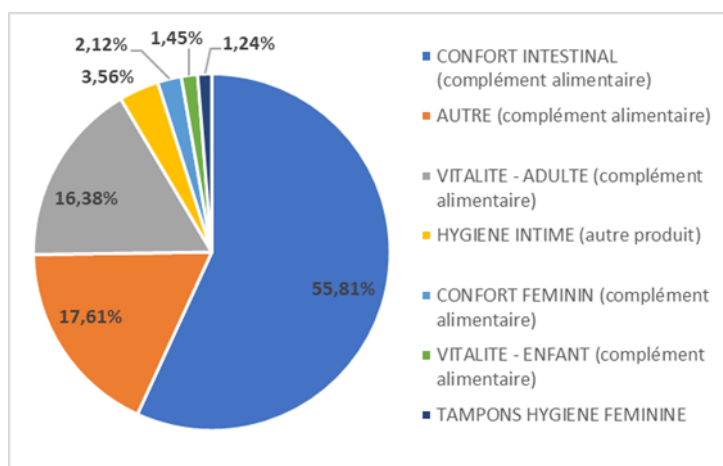
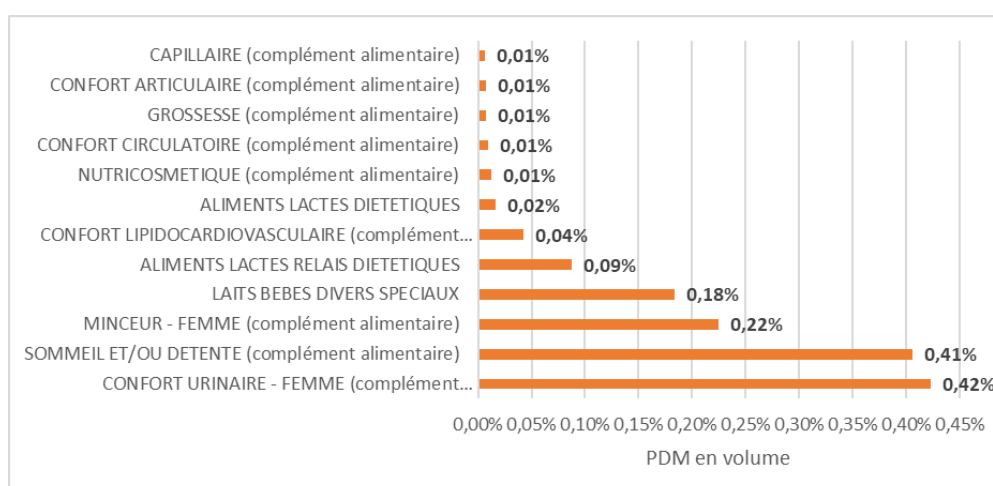


Figure 16 : Répartition des 1,43 % restants en part du marché des probiotiques en volume, en France d'octobre 2018 à septembre 2019



Ces graphiques représentent la répartition de la part du marché des probiotiques par secteur, en France d'octobre 2018 à septembre 2019, en CAHT d'une part et en volume d'autre part.

On voit très nettement sur ces graphiques que les secteurs « confort intestinal » et « vitalité – adulte » dominent les autres secteurs en termes de parts du marché des probiotiques tant en CAHT qu'en volume. En effet, ils représentent presque les trois quarts du marché des probiotiques en France :

- 56,68% (confort intestinal) + 16,63% (vitalité -adulte) = 73,31% des parts en CAHT
- 55,81% (confort intestinal) + 16,38% (vitalité -adulte) = 72,19% des parts en volume

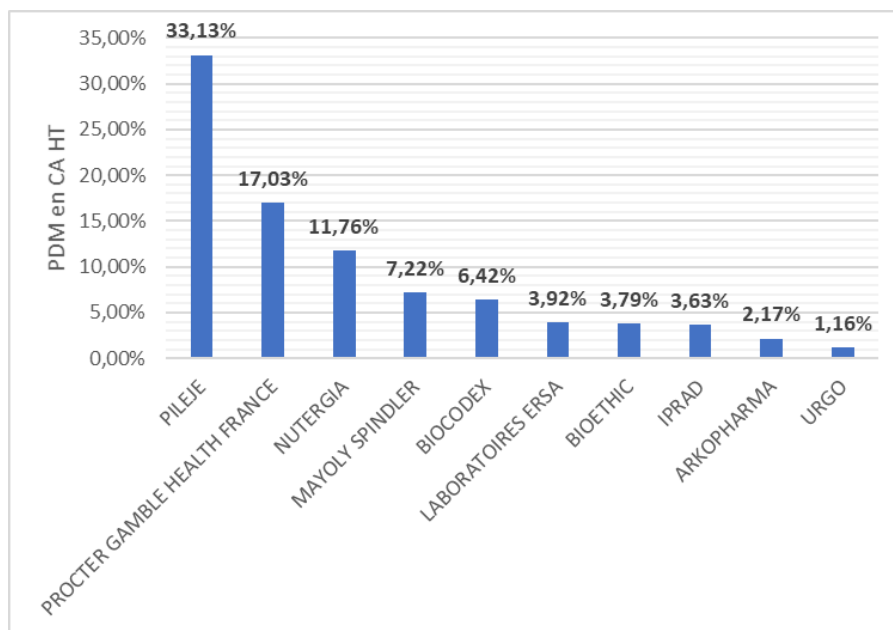
Le secteur « autre » est composé entre autres des probiotiques utilisés pour stimuler le système immunitaire, mais on retrouve aussi des probiotiques utilisés pour rééquilibrer les flores (intestinales, vaginales, bucco-dentaires), des probiotiques utilisés pour les personnes allergiques, et d'autres pour le confort articulaire, etc.

Ces trois secteurs sont suivis par les secteurs « confort féminin », « hygiène intime », « vitalité – enfant » et « tampons hygiène féminine » pour la répartition en part du marché en CAHT avec respectivement 2,53% des parts, 2,29%, 1,20% et 0,74% des parts. Les autres secteurs sont minoritaires en termes de part du marché.

Concernant la répartition en part du marché en volume, ces trois secteurs sont suivis par les secteurs « hygiène intime », « confort féminin », « vitalité – enfant » et « tampons hygiène féminine » avec respectivement 3,56% des parts, 2,12%, 1,45% et 1,24% des parts. Les autres secteurs sont minoritaires en termes de part du marché.

b) Les dix premiers laboratoires du marché

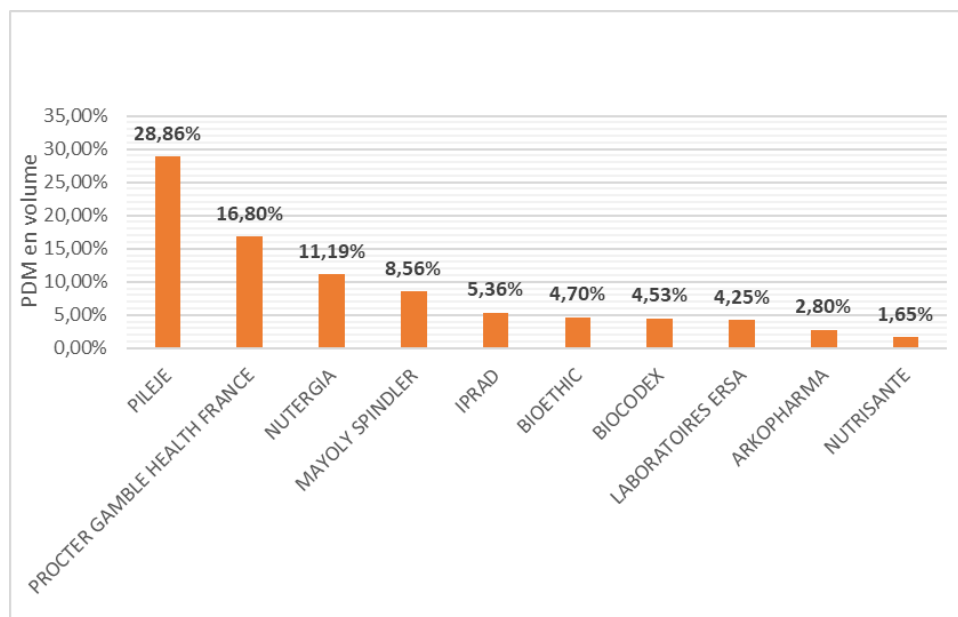
Figure 17 : Répartition en pourcentage de la part du marché des probiotiques en CAHT, des 10 premiers laboratoires en France d'octobre 2018 à septembre 2019



Ce graphique nous montre les dix premiers laboratoires en part du marché (PDM) des probiotiques en CAHT en France. Nous pouvons voir que les dix premiers laboratoires ont au total 90,23 % de la PDM des probiotiques en CAHT.

On constate également que le grand leader est le laboratoire PiLeJe avec un tiers des PDM à lui seul et que les trois premiers laboratoires : PiLeJe, Procter & Gamble health France et Nutergia détiennent à eux trois presque les deux tiers des PDM des probiotiques en France (61,92%).

Figure 18 : Répartition en pourcentage de la part du marché des probiotiques en volume, des 10 premiers laboratoires en France d'octobre 2018 à septembre 2019

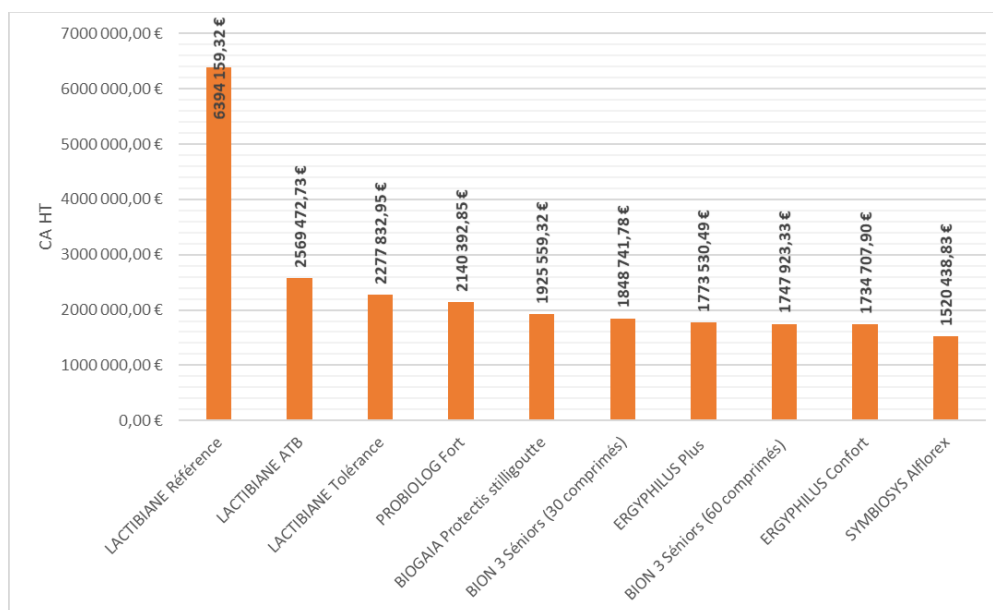


Ce graphique nous montre les dix premiers laboratoires en part du marché (PDM) des probiotiques en volume en France. Nous pouvons voir ici que les dix premiers laboratoires ont au total 88,70 % de la PDM des probiotiques en volume.

On remarque que l'ordre des laboratoires sur ce graphique a changé par rapport au précédent. Seuls, les quatre premiers laboratoires sont toujours en tête et toujours dans le même ordre à savoir : PiLeJe reste toujours le leader avec 28,86% des PDM en volume, suivi par Procter & Gamble health France, Nutergia et en quatrième position Mayoly Spindler.

c) Les dix premiers probiotiques du marché

Figure 19 : Les 10 probiotiques générant le plus de CAHT en France d'octobre 2018 à septembre 2019



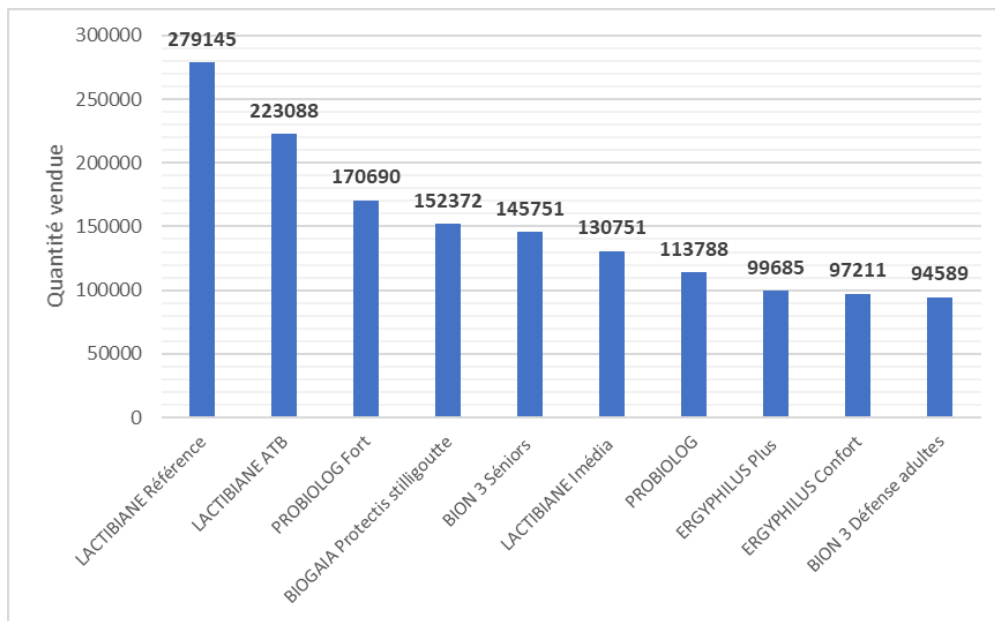
Ce graphique nous montre les dix probiotiques générant le plus de CAHT en France d'octobre 2018 à septembre 2019. Le probiotique qui génère le plus de CAHT est Lactibiane Référence®. Avec environ 6,4 millions d'euros, il génère presque 2,5 fois plus de CAHT que le second : Lactibiane ATB® qui génère environ 2,6 millions d'euros.

Pour information, le produit ULTRA-LEVURE® n'a pas été inclus dans l'analyse statistique de OSPHarm pour les raisons suivantes : sur le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), on ne retrouve pas de classification en probiotique. De plus, ce produit est souvent prescrit en complément de la prise d'antibiotiques et biaiserait les résultats.

Dans ces dix premiers probiotiques, certains sont produits par le même laboratoire :

- Lactibiane Référence®, Lactibiane ATB® et Lactibiane Tolérance® sont produits par le laboratoire PiLeJe
- Probiolog Fort® est produit par le laboratoire Mayoly Spindler
- Biogaia Protectis stilligoutte® est produit par le laboratoire PediAct
- Bion 3 Séniors® en boîte de 30 et de 60 comprimés sont produits par le laboratoire Procter & Gamble health France via sa filiale Merck Consumer Health (Santé grand public)
- Ergyphilus Plus® et Ergyphilus Confort® sont produits par le laboratoire Nutergia
- Symbiosys Alflorex® est produit par le laboratoire Biocodex

Figure 20 : Les 10 probiotiques les plus vendus en France d'octobre 2018 à septembre 2019



Sur ce graphique nous pouvons observer les dix probiotiques les plus vendus en France d'octobre 2018 à septembre 2019.

Les deux probiotiques les plus vendus sont également ceux qui génèrent le plus de CAHT : Lactibiane Référence® et Lactibiane ATB®.

Dans ces dix probiotiques les plus vendus on voit apparaître certains produits qui n'étaient pas présents sur le graphique précédent :

- Lactibiane Imedia®
- Probiolog®, qui au jour où j'écris cette thèse n'est plus commercialisé
- Bion 3 Défense adulte®

d) Prix de vente des probiotiques

Ci-dessous nous avons réalisé un tableau à l'aide des données qui nous ont été fournies par OSPHarm, il présente le prix de vente moyen des probiotiques en France :

Tableau 5 : Prix de vente moyen des probiotiques en France d'octobre 2018 à septembre 2019

	Des probiotiques sur le marché (415)	Des 10 probiotiques les plus vendus	Des 10 probiotiques générant le plus de CAHT
Prix de vente moyen	17,25 €	14,46 €	18,78 €

Ce tableau nous permet de remarquer que les probiotiques les plus vendus ont un prix d'environ 14,50€ alors que les probiotiques générant le plus de CAHT sont vendus généralement environ 18,50€ soit environ 4€ de plus.

e) Proportion de probiotiques délivrés sur et hors ordonnance

Figure 21 : Proportion en pourcentage du CAHT de probiotiques délivrés avec ordonnance et sans ordonnance, en France d'octobre 2018 à septembre 2019

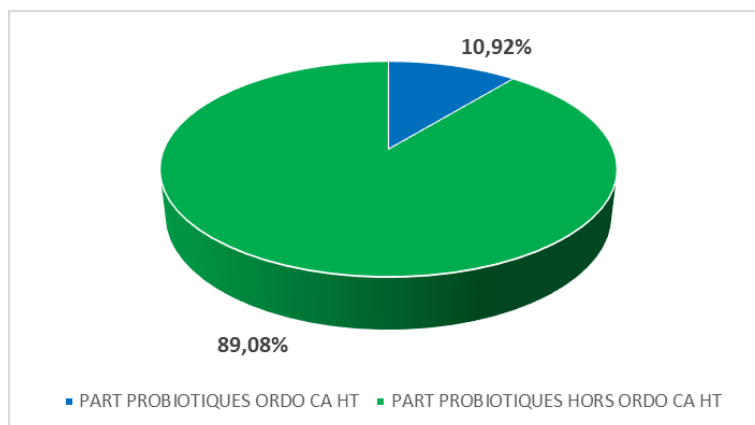
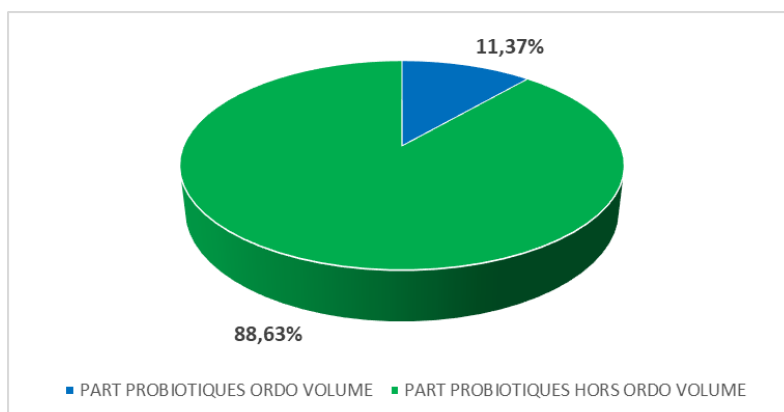


Figure 22 : Proportion en pourcentage du volume de probiotiques délivrés avec ordonnance et sans ordonnance, en France d'octobre 2018 à septembre 2019



Ces deux figures nous permettent de comparer la proportion de probiotiques délivrés avec ordonnance et la proportion de probiotiques délivrés sans ordonnance.

Nous pouvons donc voir que la proportion de probiotiques délivrés sans ordonnance (environ 89%) est nettement supérieure à celle des probiotiques délivrés avec ordonnance (environ 11%).

Ce constat nous amène à conclure que la plupart des probiotiques sont vendus **suite à une demande spontanée du patient** ou **suite à un conseil du pharmacien**.

En sachant que 73% des consommateurs de compléments alimentaires sont demandeurs d'informations notamment sur la **qualité**, **l'efficacité** et la **composition** du produit, nous pouvons souligner ici le rôle primordial du pharmacien. En effet, c'est le pharmacien qui sera dans le cadre des probiotiques, le plus à même de conseiller les patients, tant pour leur fournir ces informations (concernant la qualité, l'efficacité et la composition) que pour cibler le probiotique qui conviendra le mieux au patient.

Afin d'être en mesure de conseiller et d'informer au mieux les patients sur ces produits probiotiques, il est essentiel que les professionnels de santé (médecins et pharmaciens dans notre cas) soient bien formés sur la thématique des probiotiques. Cette formation devrait passer à mon sens par des connaissances générales sur les microbiotes qui constituent notre organisme et sur les probiotiques de façon générale. Mais, si le professionnel de santé veut conseiller le patient sur un probiotique

disponible sur le marché, il convient de connaître plus spécifiquement ce produit probiotique (notamment les informations concernant la composition, la qualité et l'efficacité du produit).

C'est pour toutes ces raisons que nous allons nous attacher au cours de cette thèse à analyser certains probiotiques disponibles sur le marché en France.

Nous ciblerons en priorité, en nous appuyant sur les données statistiques récoltées par OSPHarm, les probiotiques commercialisés par les cinq laboratoires ayant la plus grande part du marché en CAHT en France. Puis, nous analyserons les probiotiques les plus vendus et les probiotiques qui génèrent le plus de CAHT en France. L'analyse de ces probiotiques portera sur leur composition, leur qualité et leur efficacité.

Une fois ces probiotiques analysés, nous pourrons élaborer un outil d'aide au conseil pour le pharmacien d'officine. Ainsi, le pharmacien pourra conseiller au mieux le patient suite à une demande spontanée d'une part et suite à une ordonnance d'autre part.

IV. Analyse des principaux probiotiques sur le marché en France

Au cours de cette analyse nous nous attacherons dans un premier temps à regarder la composition du produit probiotique afin de déterminer si le produit ne contient que des probiotiques ou s'il est associé à d'autres substances (prébiotiques, vitamines, minéraux, plantes, etc.). Dans un second temps nous analyserons plus précisément les souches probiotiques contenues dans le produit probiotique. L'objet de cette thèse étant de s'intéresser seulement aux probiotiques nous n'aborderons pas les propriétés des éventuels prébiotiques, plantes, vitamines ou oligoéléments associés.

A. Analyse des probiotiques commercialisés par les laboratoires ayant la plus grande part de marché en CAHT

Dans le cadre de cette thèse, nous analyserons les probiotiques commercialisés par les 5 laboratoires ayant la plus grande part de marché en CAHT. Soit, du premier au cinquième : le laboratoire PiLeJe, Procter & Gamble Health France, Nutergia, Mayoly Spindler et pour finir le laboratoire Biocodex. Ainsi, nous aborderons **environ 75% de la part du marché des probiotiques en CAHT**.

1. Probiotiques commercialisés par le laboratoire PiLeJe

La gamme LACTIBIANE® respecte la Charte Haute Qualité Microbiotique (HQM). Cette charte créée par PiLeJe Industrie est une « charte d'engagement qualité des produits à base de bactéries microbiotiques développés et fabriqués par PiLeJe Industrie. La Charte HQM garantit à la fois une sélection rigoureuse des souches microbiotiques et une fabrication française répondant à de hauts standards de qualité technique et environnementale. » (74)

PiLeJe garantit que les souches de bactéries utilisées sont **non modifiées génétiquement, identifiées**, couramment utilisées en industrie agro-alimentaire et appartiennent à la **liste QPS** (Présomption d'Innocuité Reconnue ou en anglais *Qualified Presumption of Safety*, EFSA, 2013) prouvant ainsi leur innocuité.

PiLeJe utilise également d'autres microorganismes probiotiques « jugés historiquement comme sûrs pour l'homme » appartenant à une seconde liste généralement élaborée aux Etats-Unis énumérant les microorganismes à statut GRAS (Généralement reconnu comme sûr ou en anglais *Generally Recognized As Safe*).

PiLeJe Industrie effectue plusieurs tests pour garantir la qualité de ses produits dont :

- **Des tests de survie** « aux contraintes gastro-intestinales » (bile, enzymes, acidité) pour évaluer la résistance des souches.

Études de survie à l'acidité du milieu gastrique : mesure de la quantité restante de probiotiques après 60 minutes d'incubation à 37°C dans une solution ajustée à pH 3,5 et additionnée de pepsine.

Études de résistance à la bile : mesure de la croissance des probiotiques en présence d'un milieu contenant de la bile à concentration physiologique (0,3%) ou non.

Études de survie dans un modèle gastro-duodéal : mesure du passage des probiotiques dans le système gastro-duodéal : système gastrique (pH acide + pepsine) pendant 10 minutes + système duodéal (sels biliaires + pH 6,9 + pancréatine + trypsine).

Études de survie dans un système digestif artificiel : le système digestif artificiel TIM-1, est un système multi-compartmenté (estomac, duodénum, jéjunum et iléon) piloté et contrôlé en continu par

ordinateur. Il est capable de reproduire dans des conditions les plus physiologiques possibles (temps, conditions de pH appropriées, ...), les mouvements péristaltiques, les sécrétions d'enzymes digestives, le transit intestinal et l'absorption des produits de digestion.

- Des **tests de mesure de la capacité d'adhésion** à la muqueuse intestinale.
- Des **tests de résistance à la chaleur et à l'humidité**.

Pour la sélection de ses souches probiotiques, PiLeJe Industrie fait appel à un façonnier spécialisé dans les probiotiques : le laboratoire Genibio.(75) Ce laboratoire est spécialisé dans la **sélection** et **l'objectivation** de souches probiotiques.

L'origine, l'identification et la sélection des souches (issues des genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*) sont donc garanties. De plus, des critères de pureté et de stabilité de la souche sont garantis au cours du temps. Ces souches appartiennent à la liste QPS.

Pour s'assurer de la stabilité des produits, des **tests de viabilité** sont réalisés tout au long de la chaîne de fabrication pour assurer la présence d'une population viable dans le produit fini de minimum 1 milliard de probiotiques. (75) De plus, des **études de vieillissement** sont également réalisées dans différentes conditions de température et d'hygrométrie afin de pouvoir proposer des **formules stables sur 2 ans à température ambiante**.

Des **études d'objectivation *in vitro*** sont réalisées par Genibio pour mettre en évidence le potentiel probiotique des souches de bactéries lactiques et de bifidobactéries. Ainsi, des tests sont réalisés pour évaluer :

- Le taux de survie en milieu gastroduodéal,
- La production de substances antimicrobiennes,
- L'adhésion à la surface des muqueuses intestinales ou vaginales,
- Les propriétés immunomodulatrices.

Au total PiLeJe Industrie propose plus de 20 souches à formuler, appartenant à 15 espèces différentes de bactéries lactiques et de bifidobactéries. (75)

La formulation en tant que telle est assurée par Genibio en partenariat avec PiLeJe Industrie. Il va développer des formules associant une ou plusieurs souches avec d'autres composés actifs ayant des effets synergiques (oligosaccharides prébiotiques, minéraux, vitamines et extraits de plantes). (76) Certaines de ces formules permettent d'améliorer le **taux de survie** et la **croissance** des souches probiotiques au cours de leur transit dans le système digestif de l'homme.

En pratique, Genibio fournit les mélanges probiotiques en vrac à PiLeJe Industrie qui assure la fabrication du produit fini conditionné. La production de ces produits respecte **l'approche globale de management de la Qualité certifié ISO 9001** et le **système de sécurité alimentaire HACCP, certifié ISO 22000**. (76) Le processus industriel utilisé au cours de la fabrication est conçu pour garantir le maintien de la viabilité des souches probiotiques. Par exemple, la température et l'hygrométrie sont contrôlés rigoureusement. Enfin, les éléments de conditionnement (gélules, sachets, blisters...) sont choisis pour être adaptés au maintien de la viabilité des souches en condition de conservation du produit. (74)

Genibio fournit sur son site internet la liste des souches probiotiques disponibles qu'il propose et détaille pour chaque souche : son origine, sa stabilité, sa capacité d'adhésion, sa capacité d'inhibition des pathogènes, ses propriétés immunomodulatrices et la présence ou non d'allergènes. (77)

ESPECE	CODE	ORIGINE	STABILITE	ADHESION	INHIBITION DE PATHOGENES	PROPRIETES IMMUNOMODULATRICES	ALLERGENES
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Bfbi1	Humaine	+++	+++		Immunostimulante	Non
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Bfbi2	Humaine	++	++	+	Statut intermédiaire	Non
<i>Bifidobacterium breve</i>	Bfbr1	Humaine	+++	++	+++	Antiinflammatoire	Non
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Bfin1	Humaine	++	++	++	Statut intermédiaire	Oui ^{1,2}
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Bfla1	Humaine	++	+++	+	Immunostimulante	Non
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Bfla2	Humaine	+++	++	++	Antiinflammatoire	Non
<i>Bifidobacterium longum</i>	Bflo1	Laitière	+	+		Antiinflammatoire	Oui ^{1,2}
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Lbac1	Humaine	+++	+++	++	Immunostimulante	Non
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Lbac2	Humaine	+++	+++	++	Immunostimulante	Non
<i>Lactobacillus casei</i>	Lbca1	Laitière	+++	+++	+++	Statut intermédiaire	Non
<i>Lactobacillus casei</i>	Lbca2	Humaine	++	+	++	Statut intermédiaire	Non
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Lbga1	Humaine	+++	+++	+	Immunostimulante	Non
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Lbhe2	Humaine	+	+++	+++	Immunostimulante	Oui ¹
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Lbpa1	Humaine	++	+	++	Statut intermédiaire	Oui ^{1,2}
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Lbpl1	Végétale	++	++	+++	Immunostimulante	Non
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Lbpl2	Fromagère	+++	+++		Immunostimulante	Oui ²
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Lbrh1	Humaine	++	+		Statut intermédiaire	Oui ^{1,2}
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Lbrh2	Humaine	++	+	++	Antiinflammatoire	Non
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Lbrh4	-	++	+	++	Statut intermédiaire	Non
<i>Lactobacillus salivarius</i>	Lbsa1	-	+++	+++	+++	Statut intermédiaire	Non
<i>Lactococcus lactis</i>	Lcla1	-	+++	++	+++	Immunostimulante	Non
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Scth1	Fromagère	++	+		Immunostimulante	Oui ²
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Sacc1	Végétale	+	+		Immunostimulante	Non

+++ : Excellente ; ++ : Bonne ; + : Significative

¹: Ce produit est susceptible de contenir des traces de composés issus du soja selon le Règlement Européen 1169/2011.

²: Ce produit est susceptible de contenir des traces de composés issus du lait selon le Règlement Européen 1169/2011.

Tableau 6 : Liste des souches probiotiques disponibles chez Genibio (73)

Sur le site internet de Genibio nous pouvons également retrouver une classification par « souches antiinflammatoires », « souches immunostimulantes » et « autres souches ». De plus, la fiche technique de la plupart des souches est directement accessible en ligne.

La charte HQM de PiLeJe garanti également : (78)

- Le respect de la « **non antibiorésistance** » des souches probiotiques utilisées.
- L'inscription de chaque souche probiotique sélectionnée par PiLeJe auprès de la **Collection Nationale de Culture de Microorganismes (CNCM)**. Cette inscription garantit la traçabilité des souches entrant dans la composition d'un complément alimentaire.

« La Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) est une **autorité de dépôt internationale (ADI)** sous le Traité de Budapest. C'est une unité autonome, assurant la **sauvegarde de l'intégrité et l'accessibilité contrôlée** de microorganismes, cultures cellulaires et virus, déposés à des fins de procédures brevets. La CNCM est la seule ADI en France et la deuxième en Europe par rapport au nombre de dépôts reçu depuis l'obtention du statut ADI en 1984. »(79)

- La **gastrorésistance** des souches probiotiques utilisées. En effet, pour évaluer la résistance des souches utilisées, des études sont faites à l'aide de modèles *in vitro* reproduisant les conditions (pH, sécrétion d'enzymes digestives, péristaltisme) retrouvées dans les différents compartiments digestifs : estomac, intestin et côlon. Ainsi, ces études permettent de sélectionner des souches résistantes au compartiment gastrique (résistance au pH acide, à des enzymes telles que la pepsine) ou des souches résistantes au compartiment intestinal (résistance aux sels biliaires, à des enzymes pancréatiques). (78)
- **L'adhésion de la souche à la muqueuse intestinale.** En effet, cette adhésion est indispensable du fait de l'action locale des probiotiques. « Cette capacité d'adhésion aux cellules intestinales les rend capables d'interagir à leur tour, comme le microbiote, avec le système immunitaire intestinal et le système nerveux présent à ce niveau. Plus la capacité d'adhésion de la souche probiotique est importante, **plus son temps de présence au niveau intestinal est augmenté et plus son action potentielle à interagir avec l'organisme augmente.** » (78) Des tests *in vitro* permettent d'évaluer la capacité d'adhésion d'une souche probiotique à la muqueuse intestinale.
- La **viabilité** et la **stabilité** dans le temps de la souche probiotique. Plusieurs tests permettent d'étudier les critères de viabilité dans le temps d'une souche probiotique. Ces tests permettront d'orienter le choix des excipients et des matériaux galéniques. En effets, ces derniers ne devront nuire ni à l'action de la souche probiotique ni à sa stabilité dans le temps. (78)

Une fois que les souches ont été sélectionnées à l'aide des différents critères que nous venons de voir, elles font l'objet d'études qui permettent de montrer leur **intérêt clinique** et les **doses requises** pour qu'elles exercent leur action. Dans un premier temps, des **études *in vitro*** sont réalisées, puis elles sont suivies **d'études *in vivo* chez l'animal** puis **d'études cliniques chez l'homme.**(80)

La majorité des probiotiques commercialisés à ce jour visent les pathologies intestinales liées à une dysbiose au niveau digestif. Cette dysbiose au niveau digestif peut également être associée à l'obésité ou encore à des troubles métaboliques mais pour le moment peu de probiotiques sont utilisés pour ces pathologies.

En revanche, nous pouvons voir apparaître depuis peu des probiotiques utilisés pour des pathologies dermatologiques comme l'acné ou la dermatite atopique du fait de la découverte d'une dysbiose cutanée dans ces pathologies.

D'autres pistes sont à l'étude comme l'utilisation de probiotiques chez des personnes souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou de syndrome de l'intestin irritable (SII), d'allergies ou encore en cancérologie et en immunothérapie. Les recherches sur d'autres microbiotes, tels que celui du globe oculaire ou encore celui des poumons sont à l'étude. (81,82)

Avant d'examiner plus en détail chacun des probiotiques commercialisés par le laboratoire PiLeJe, voyons quelques précisions concernant la gamme LACTIBIANE® :

- Les souches sont **vivantes** et **lyophilisées**.
- Les souches sont **résistantes à l'acidité gastrique et aux sucs pancréatiques et biliaires**.
- Les produits ne contiennent pas de protéines de lait de vache à l'exception de LACTIBIANE Immuno® et Buccodental®.
- Les produits ne contiennent pas d'OGM.

- Les produits **se conservent à température ambiante** (20°C) dans un endroit à l'abri de l'humidité.
- Les produits ne contiennent pas de conservateurs.
- Les produits ne contiennent pas de gluten.
- Les gélules sont **ouvrables** et le contenu peut être versé dans un verre d'eau. Il faut néanmoins éviter d'ouvrir les gélules de LACTIBIANE ALR® à cause du goût désagréable.
- Tous les produits sont utilisables **chez la femme enceinte** à l'exception de LACTIBIANE ALR®.
- Il est conseillé de prendre LACTIBIANE® à jeun, soit **30 minutes avant un repas**, afin de limiter le temps dans l'estomac.(83,84)

a) **LACTIBIANE Référence®**


LACTIBIANE RÉFÉRENCE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI

Tableau 7 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Référence®

LACTIBIANE Référence® est composé de 4 souches microbiotiques dosées à **10 milliards** (10.10⁹) UFC par gélule ou par sachet : (85)

- *Bifidobacterium longum* LA101
- *Lactobacillus helveticus* LA102
- *Lactococcus lactis* LA103
- *Streptococcus thermophilus* LA104

Conseils d'utilisation :

- Pour la forme sachet : 1 sachet par jour, à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml. A prendre avant un repas.
- Pour la forme gélule : 1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. A prendre avant un repas.

Durée de la complémentation :

- 1 mois pour les boîtes de 30 gélules et de 30 sachets.
- 10 jours pour les boîtes de 10 gélules et de 10 sachets.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(85)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant les 4 souches (*Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) à 10 milliards :

L'Institut Pasteur (Lille) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que ces quatre souches permettaient une **stimulation de la production de cytokines de type Th1**.

Dauge et al. ont prouvé en 2017 à l'aide d'une étude *in vivo* que ces quatre souches avaient une **action sur l'anxiété et la dépression** qui sont des comorbidités retrouvées chez 50% des patients avec un SII (Syndrome de l'Intestin Irritable).

Drouault-Holowacz et al. ont réalisé en 2008 une étude clinique chez l'homme en double aveugle contre placebo sur 100 patients dans le domaine du SII. Ils ont prouvé que l'association de ces quatre souches permettait :

- Une **diminution de la douleur abdominale** : - 41,9% groupe souches versus - 24,2% groupe placebo.
- Une **amélioration du transit (constipation) dès la première semaine** : nombre de selles = 1,41 dans le groupe avec souches versus 0,93 dans le groupe placebo.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Référence® :

Des études *in vitro*, *in vivo* chez l'animal et clinique chez l'homme ont été réalisées mais sur des domaines d'utilisation différents.

L'étude *in vitro* démontre l'impact de ces souches sur le système immunitaire en l'orientant vers une réponse Th1.

Pour rappel, la lignée Th1 est plutôt impliquée dans les réponses contre les pathogènes intracellulaires (principalement des pathogènes procaryotes ou eucaryotes intracellulaires et des virus).

La Lignée Th1 a un rôle central dans l'immunité cellulaire dont il existe 2 grands types :

- Les cytokines IL-2 sécrétées par les Th1 activent les réactions de type **cytotoxicité** par stimulation des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques.
- La production d'IFN gamma par les Th1 active les **cellules phagocytaires** nécessaires à la destruction du micro-organismes (les macrophages sont activés localement et éliminent l'antigène), ce sont des réactions de type hypersensibilité retardée.

Les Th1 permettent également la production d'anticorps de type IgG. Les IgG activent le complément induisant la lyse du pathogène mais surtout permettent l'opsonisation du micro-organisme et une phagocytose plus efficace de ce dernier.(87)

LACTIBIANE Référence® pourrait donc éventuellement être utilisé pour **stimuler le système immunitaire** dans ce sens.

Les études *in vivo* et cliniques, elles, montrent les effets bénéfiques lors de l'utilisation de ces quatre souches dans la **prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable**. Ainsi, LACTIBIANE Référence® semblerait avoir un intérêt dans la prise en charge de ce syndrome, tant par son action sur les symptômes digestifs (**constipation** et **douleurs abdominales**) que sur les comorbidités fréquemment associées au SII (**anxiété** et **dépression**).

Il aurait été intéressant de savoir si LACTIBIANE Référence® pouvait être utilisé dans la prise en charge d'un SII avec des douleurs abdominales associées à des diarrhées, qui représentent la deuxième composante de ce syndrome.

b) LACTIBIANE Tolérance®


LACTIBIANE TOLÉRANCE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 8 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Tolérance®

LACTIBIANE Tolérance® est composé de 5 souches microbiotiques dosées à **10 milliards (10.10⁹) d'UFC** par sachet de 2,5 g ou par gélule, à **4 milliards d'UFC** par sachet de 1 g et à **20 milliards d'UFC** par sachet de 5 g :

- *Bifidobacterium lactis* LA303
- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus plantarum* LA301
- *Lactobacillus salivarius* LA302
- *Bifidobacterium lactis* LA304

Conseils d'utilisation :

- Pour la forme sachet : 1 sachet par jour, à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml. A prendre avant un repas.

- Pour la forme gélule : 1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. A prendre avant un repas.

Durée de la complémentation : 1 mois.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(88)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant les 3 souches (***Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA304**) à 10 milliards :

L'INRA (Toulouse) et le CHU de Nice ont prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation chronique, que ces trois souches permettaient de **diminuer la perméabilité intestinale** de manière significative.

- Concernant les 5 souches (***Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA304, *Bifidobacterium lactis* LA303**) à 10 milliards :

Nébot-Vivinus et al. ont prouvé en 2014 à l'aide d'une étude *in vitro* que ces cinq souches permettent d'augmenter l'expression d'occludine (protéine de jonction cellulaire) et de **prévenir l'augmentation de la perméabilité paracellulaire** induite par un milieu de culture provenant de biopsies de patients atteints de SII.

De plus, ils ont également prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* que ces cinq souches permettent de **prévenir l'altération de la barrière intestinale** et **l'hypersensibilité viscérale** avant et pendant l'induction d'un stress sur une durée de 4 jours ou l'injection intracolique de surnageant fécale de patients atteints d'un SII.

Holowacz et al. ont prouvé en 2015 à l'aide d'une étude *in vivo* que l'utilisation de ces cinq souches pendant 5 jours consécutifs par semaine pour un traitement de 14 semaines a permis :

- De réduire l'expression du gène codant pour CCL-2, chimiokine pro-inflammatoire, dans le tissu adipeux et augmenté l'expression de gènes immunorégulateurs dans le côlon.
- D'atténuer significativement la prise de poids, de protéger de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline induite par une alimentation hyperlipidique.
- Concernant les 4 souches (***Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA303**) à 10 milliards :

Holowacz et al. ont prouvé en 2006 dans une étude *in vitro* sur un modèle d'inflammation aiguë, que ces quatre souches permettent une **diminution significative de 50% de la diarrhée**.

De plus, ils ont également prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* que les souches ***L. salivarius* LA302** et ***B. lactis* LA303** ont induit une forte hausse d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) et une diminution d'IL-12 (cytokine pro-inflammatoire) ce qui expliquerait la **réduction de l'inflammation chronique** observée.

- Concernant la souche ***Lactobacillus acidophilus* LA201** à 10 milliards :

Rousseaux et al. ont prouvé en 2007 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de distension colorectale, que cette souche **diminue le seuil de douleur au niveau du côlon** et augmente l'efficacité de la morphine de 60%.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Tolérance® :

Ces cinq souches ont fait l'objet de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, en revanche elles n'ont fait l'objet d'aucune étude clinique chez l'homme.

De toutes ces études nous pouvons ressortir le fait que l'utilisation de ces cinq souches pourrait être intéressante dans la prise en charge du **SII à prédominance de diarrhées et de douleurs abdominales**. Et, plus généralement dans la prise en charge des **diarrhées chroniques**.

En effet, l'action de ces souches sur l'hyperperméabilité intestinale et l'inflammation chronique retrouvée au niveau intestinal permettrait de réduire la diarrhée et les douleurs abdominales éventuellement associées.

Il aurait été préférable d'avoir une étude clinique chez l'homme versus placebo afin de valider ces résultats et de pouvoir confirmer les effets bénéfiques de LACTIBIANE Tolérance® chez l'homme.

Des symptômes tels que la diarrhée chronique et les douleurs intestinales éventuellement associées à d'autres symptômes (fièvre, asthénie, amaigrissement, etc.) peuvent également nous faire penser à une **colite chronique** voire même à une **Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)** : la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Nous pouvons imaginer que la prise de LACTIBIANE Tolérance® dans ce cadre pourrait s'avérer intéressante au vu de son action sur les symptômes digestifs et sur l'inflammation intestinale chronique. La réalisation d'études cliniques chez des patients atteints de MICI pourraient être pertinentes afin de mettre en évidence d'éventuels effets bénéfiques.

Ces cinq souches ont aussi montré une efficacité *in vivo* chez l'animal. L'association des effets anti-inflammatoires au niveau du tissu adipeux et des effets métabolique (protection contre l'intolérance au glucose et contre l'insulinorésistance) pourrait être intéressante dans la prise en charge du **diabète de type 2** et de **l'obésité**, d'autant plus qu'une atténuation significative de la prise de poids a été remarquée. Des études cliniques chez l'homme auraient permis de valider ces résultats et d'envisager une utilisation de LACTIBIANE Tolérance® dans ce cadre.

c) LACTIBIANE ATB®


LACTIBIANE ATB	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON OUI OUI NON NON NON NON

Tableau 9 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane ATB®

LACTIBIANE ATB® est composé d'une souche microbienne dosée à **12 milliards d'UFC** (12.10⁹) par gélule :

- *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801

Conseils d'utilisation : 1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. A prendre avant un repas.

Durée de complémentation : 10 jours.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(89)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche ***Lactobacillus rhamnosus* GG LA801** à 12 milliards :

Armuzzi et al. (2001) et Cremonini et al. (2002) ont prouvé à l'aide d'une étude clinique chez l'homme que la prise de cette souche probiotique en prévention des diarrhées post-antibiotiques permet une **réduction du risque de diarrhée** :

- 26,6% groupe placebo versus 3,3% avec 12 milliards d'UFC de *L. rhamnosus* GG LA801 (Armuzzi et al.)
- 30% groupe placebo versus 5% avec 12 milliards d'UFC de *L. rhamnosus* GG LA801 (Cremonini et al.)

De plus, le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017, recommande l'utilisation de la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG dans le traitement des **diarrhées associées aux antibiotiques** à une dose de 10¹⁰ UFC/capsule 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 1.(90)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE ATB® :

Au vu de ces études cliniques, la prise de LACTIBIANE ATB® semble être intéressante en **prévention des diarrhées liées à la prise d'antibiotiques**. La prise de *L. rhamnosus* GG LA801 permettrait de diviser environ par 7 le risque d'avoir de la diarrhée après la prise d'un antibiotique.

La charte HQM de PiLeJe garantissant la « non antibiorésistance » des souches probiotiques utilisées, il serait intéressant de comparer l'efficacité de *L. rhamnosus* GG (étant lui-même une bactérie pouvant être éradiquée par l'antibiotique) en fonction du type, de la dose, mais aussi de la posologie de l'antibiotique associé.

d) LACTIBIANE Imedia®


LACTIBIANE IMEDIA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 10 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Imedia®

LACTIBIANE Imedia® est composé de 4 souches microbiotiques dosées à **30 milliards d'UFC** (30.10⁹) par stick orodispersible :

- *Bifidobacterium longum* LA101
- *Lactobacillus helveticus* LA102
- *Lactococcus lactis* LA103
- *Streptococcus thermophilus* LA104

Conseils d'utilisation : 1 stick orodispersible par jour à laisser fondre en bouche. S'utilise sans eau.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(91)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant les 4 souches (*Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) à 30 milliards :

Avant toute chose, nous pouvons remarquer que les souches probiotiques utilisées dans LACTIBIANE Imedia® sont exactement les mêmes que dans LACTIBIANE Référence®. La différence entre les deux produits étant que LACTIBIANE Imedia® est trois fois plus concentré en souches microbiotiques (30 milliards d'UFC) que LACTIBIANE Référence® (10 milliards d'UFC).

Holowacz et al. ont prouvé en 2016 à l'aide d'une étude *in vivo* que l'administration des 4 souches en dose unique de 10mL/kg a permis d'obtenir :

- Des **effets anti-diarrhéiques dose-dépendants** se manifestant par le **ralentissement du transit** et la **baisse de l'accumulation de fluides dans la lumière intestinale**. Aux plus hautes concentrations, ils ont pu observer une inhibition de la diarrhée à plus de 90% **sans bloquer complètement la défécation** contrairement au traitement usuel (Lopéramide).
- Des **effets anti-nociceptifs** qui n'ont pas été observés avec le traitement usuel (Lopéramide).

Ait Abdellah et al. ont réalisé en 2017 une étude observationnelle sur 34 patients avec diarrhée aiguë : plus de 3 selles diarrhéiques par jour (Echelle de Bristol de 5 à 7). A J2, il a été observé les résultats suivants :

- 1 selle par jour
- Normalisation de la consistance
- Douleurs abdominales : - 85%
- Ballonnements : - 67%
- Nausées : - 50%
- Flatulences : - 67%

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Imedia® :

Une étude *in vitro* a été réalisée ainsi qu'une étude observationnelle. Pour confirmer les résultats, il aurait été intéressant d'effectuer une étude clinique chez l'homme comprenant un nombre significatif d'individus atteints de diarrhée aiguë. Avec : un groupe prenant les 4 souches probiotiques à 30 milliards d'UFC (LACTIBIANE Imedia®) versus un groupe placebo.

Nous ne savons pas si les effets observés dans l'étude *in vivo* chez l'animal à 10mL/kg sont extrapolables chez l'homme avec la dose proposée de 30 milliards d'UFC. Nous pouvons nous poser la question si cette dose suffit pour obtenir des effets significatifs. Néanmoins, nous pouvons remarquer que 30 milliards d'UFC correspond à une dose assez conséquente de probiotiques (en comparaison aux autres dosages observés).

La forme stick orodispersible peut s'avérer intéressante en cas de nausées et de vomissements associés à la diarrhée aiguë.

e) LACTIBIANE Cnd 10M®


LACTIBIANE CND 10M	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON NON OUI NON NON NON

Tableau 11 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Cnd 10M®

LACTIBIANE Cnd 10M® est composé de 2 souches microbiotiques dosées à **10 milliards (10.10⁹) d'UFC** par gélule :

- *Lactobacillus gasseri* LA806
- *Lactobacillus helveticus* LA401 candidis

Conseils d'utilisation : 1 à 2 gélules par jour, à moduler. À avaler avec un grand verre d'eau, de préférence avant un repas.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(92)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant la souche ***Lactobacillus gasseri* LA806** à 10 milliards :

Beaufrand et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vivo* que cette souche permettait une **diminution de la sensibilité viscérale** par restauration de la fonction barrière de l'épithélium intestinal.

Alard et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permettait un **renforcement de la barrière intestinale** et pouvait être utilisée en prévention de l'**hyperperméabilité intestinale**.

- Concernant la souche ***Lactobacillus helveticus* LA401 candidis** à 5 ou 10 milliards :

Fonderephar (Toulouse) et Génibio (Lorp-Santaraille) ont prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche avait des capacités d'adhésion aux cellules épithéliales intestinales (muqueuse) et permettait une **inhibition de la croissance du *C. albicans*** et une **inhibition de l'adhésion de *C. albicans* aux cellules intestinales Caco-2**.

L'INSERM (Lille) a prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de candidose intestinale que cette souche permettait une **diminution de la prolifération intestinale de *C. albicans***.

Elahi et al. ont prouvé en 2005 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de candidose orale que cette souche permettait une **diminution de *C. albicans* dans la cavité orale** des animaux et permettait également une **stimulation du système immunitaire**.

Fonderephar (Toulouse) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permettait une **inhibition de la croissance de *Gardnerella vaginalis* et de *Escherichia coli*** (des pathogènes impliqués dans les vaginoses et les infections urinaires).

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Cnd 10M® :

Ces deux souches ont fait l'objet de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, en revanche elles n'ont fait l'objet d'aucune étude clinique chez l'homme.

***L. gasseri* LA806** semble présenter un intérêt dans les douleurs abdominales et les pathologies impliquant une hyperperméabilité intestinale.

***L. helveticus* LA401 candidis** semble présenter un intérêt dans la prise en charge des candidoses à *C. albicans*. En revanche, les études ont été faites sur des modèles de candidoses intestinales et orales et il aurait été intéressant d'avoir une étude sur un modèle de candidose vaginale. Nous pouvons donc nous poser les questions suivantes :

- Les résultats obtenus pour les candidoses intestinales et orales sont-ils extrapolables aux candidoses vaginales ?
- La prise de LACTIBIANE Cnd 10M® *per os* permet-elle réellement d'avoir un effet bénéfique sur une mycose vaginale ?

Cependant, certaines études ont prouvé que le microbiote intestinal est un réservoir bactérien pour le microbiote vaginal. En effet, il existe un fort degré d'homologie (quantitatif et qualitatif) entre les bactéries présentes dans le microbiote intestinal et celles présentes dans le microbiote vaginal. Ceci est dû au fait que les micro-organismes ont la capacité de transiter de l'un à l'autre. (93)

Ce phénomène permettrait d'expliquer l'utilisation de LACTIBIANE Cnd 10M® *per os* pour la prise en charge de la mycose vaginale à *C. albicans*.

***L. helveticus* LA401 candidis** semble avoir un effet intéressant dans la prise en charge des vaginoses à *Gardnerella vaginalis* et dans les infections urinaires à *Escherichia coli* mais il aurait été appréciable d'avoir une confirmation des résultats obtenus *in vitro* par la réalisation d'études *in vivo* chez l'animal puis d'études cliniques chez l'homme.

Pour finir, nous pouvons souligner le fait que ces deux souches probiotiques n'ont jamais été utilisées simultanément lors d'une étude. Il aurait été intéressant de voir si l'association de ces deux souches permettait d'obtenir des effets bénéfiques intéressants.

f) LACTIBIANE Immuno®


LACTIBIANE IMMUNO	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Les vitamines C et D contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 12 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Immuno®

LACTIBIANE Immuno® est un « **immunobiotique** ». Dans son dossier de presse d'octobre 2018, PiLeJe définit le « concept immunobiotique » comme suit : « qui a pour fonction de stimuler de manière globale le système immunitaire. En plus de son action systémique sur le système immunitaire, l'immunobiotique, pour avoir une action plus optimale et complète sur les défenses, peut agir localement en formant une barrière. Les bactéries immunobiotiques sont réellement intéressantes pendant la période hivernale car elles vont préparer le système immunitaire à se défendre et vont l'aider à combattre les virus et bactéries dès leur intrusion dans l'organisme par les voies aériennes supérieures. »(94)

Il est composé de vitamines C dosée à 24mg (30% des VNR, *Valeurs Nutritionnelles de Référence*) et D3 dosée à 1,5µg (60 UI) (30% des VNR), associées 2 souches microbiotiques dosées à **2 milliards d'UFC** ($2 \cdot 10^9$) par comprimé :

- *Lactobacillus paracasei* LA802
- *Lactobacillus acidophilus* LA201

Conseils d'utilisation : 1 comprimé à sucer par jour. Adultes et enfants à partir de 6 ans. A prendre à distance des repas.

Durée de complémentation : 1 mois

Conservation : À conserver dans un endroit frais et sec.(95)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant la souche ***Lactobacillus acidophilus LA201*** à 2 milliards :

Foligné et al. ont prouvé en 2007 à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permettait de **stimuler la production d'IL-12 et d'IFN- γ** .

Weiss et al. ont prouvé en 2010 à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche provoquait **l'induction des gènes de défense anti-virale** dans les cellules dendritiques d'une manière TLR-2 dépendante de l'IFN- β .

- Concernant la souche ***Lactobacillus paracasei LA802*** à 2 milliards :

Nexidia (Dijon) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche **inhibe l'adhésion de bactéries pathogènes de la sphère ORL** par compétition et exclusion.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Immuno® :

Seulement des études *in vitro* ont été réalisées. De plus, aucune étude n'a été réalisée en utilisant l'association des deux souches. Pour confirmer les résultats obtenus *in vitro*, il aurait été intéressant de réaliser des études *in vivo* chez l'animal puis chez l'homme en utilisant l'association des deux souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Immuno®.

Les études *in vitro* ont néanmoins prouvé que les souches probiotiques utilisées permettaient de moduler l'immunité et d'empêcher d'adhésion de bactéries pathogènes au niveau ORL.

Pour rappel, le rôle principal de l'IL-12 est de « potentialiser l'activité cytotoxique et de participer à la régulation de la prolifération des lymphocytes T et des cellules NK. Elle induit la production de l'interféron γ (IFN γ), et favorise la différenciation des cellules auxiliaires de type Th-1. »(96)

Les interférons (IFN) sont les principales cytokines synthétisées par les cellules du système immunitaire lors de la détection d'un virus. L'IFN γ permet :

- D'augmenter l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), molécules nécessaires à la bonne reconnaissance des antigènes.
- D'activer de multiples gènes, comme par exemple les gènes responsables de l'induction de la mort des cellules présentant des lésions dans leur matériel génétique.
- D'activer la production d'autres cytokines indispensables à la coordination de la réponse immunitaire et à la destruction des virus.(97)

Au vu des résultats obtenus *in vitro* l'association de ces deux souches (LACTIBIANE Immuno®) pourrait s'avérer intéressante en **prévention des pathologies ORL** provoquées par des virus ou des bactéries, auxquelles nous pouvons être confrontés en période hivernale particulièrement.

g) LACTIBIANE Enfant gouttes® et LACTIBIANE Enfant®


LACTIBIANE ENFANT GOUTTES	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine D3 intervient dans la croissance normale et le développement des os chez l'enfant. Elle contribue également au fonctionnement normal du système immunitaire. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON OUI OUI OUI

Tableau 13 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Enfant gouttes®

LACTIBIANE Enfant gouttes® est composé d'huile de colza, de vitamine D3 dosée à 1µg (40 UI) (20% des VNR) et de 5 souches microbiotiques dosées à **2 milliards d'UFC** (2.10⁹) pour 1mL :

- *Bifidobacterium longum* LA101
- *Lactobacillus helveticus* LA102
- *Lactococcus lactis* LA103
- *Streptococcus thermophilus* LA104
- *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801

Conseils d'utilisation : Avant la première utilisation, verser le contenu du sachet dans le flacon contenant l'huile. Refermer le flacon avec le bouchon et agiter avant utilisation. Après mélange, se conserve 1 mois à température ambiante. Un dépôt au fond du flacon est possible. Agiter énergiquement le flacon avant chaque utilisation. Avec la pipette doseuse **donner 1 ml par jour (soit 2 doses de 0,5 ml)** dans une cuillère ou dilué dans une boisson froide ou tiède. A prendre de préférence avant un repas.

Durée de la complémentation : 30 jours. A renouveler.

Conservation : dans un endroit frais et sec. Ne pas conserver au réfrigérateur.(98)

Preuves d'efficacité :

La composition en souches probiotiques de LACTIBIANE Enfant gouttes® étant la même que celle de LACTIBIANE Enfant®, se reporter à la partie portant sur LACTIBIANE Enfant®.

Concernant l'utilisation éventuelle de LACTIBIANE Enfant gouttes® dans le cadre des coliques du nourrisson :

Le document « Conseils sur l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique chez les enfants atteints de certaines conditions cliniques et dans des groupes vulnérables spécifiques »(99) a émis les recommandations suivantes :

« Si l'utilisation de probiotiques est envisagée, *L. reuteri* DSM 17938 est la seule souche dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des coliques infantiles chez les nourrissons allaités. »(99)

« Il n'y a aucune preuve pour d'autres souches de probiotiques ou des produits contenant des mélanges de probiotiques. »(99)

Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques »(90) a émis les mêmes recommandations.

LACTIBIANE ENFANT	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine D3 intervient dans la croissance normale et le développement des os chez l'enfant de plus de 3 ans. La vitamine D3 contribue également au fonctionnement normal du système immunitaire des enfants de plus de 3 ans. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	OUI
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI

Tableau 14 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Enfant®

Les souches microbiotiques utilisées dans LACTIBIANE Enfant® sont les mêmes que dans LACTIBIANE Enfant gouttes®.

LACTIBIANE Enfant® est composé de vitamine D3 dosée à 3,75µg (150 UI) (75% des VNR) et de 5 souches microbiotiques dosées à **4 milliards d'UFC** (4.10⁹) par sachet :

- *Bifidobacterium longum* LA101
- *Lactobacillus helveticus* LA102
- *Lactococcus lactis* LA103
- *Streptococcus thermophilus* LA104
- *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801

La stabilité a été testée sur le produit fini (lors d'une conservation à température inférieure ou égale à 20°C).

Conseils d'utilisation : 1 sachet par jour, à diluer dans un biberon ou verre de 150 à 200 ml, d'une boisson froide ou tiède. A prendre avant de préférence avant un repas. Peut convenir aux enfants dès 6 mois.

Durée de complémentation :

- 10 jours, à renouveler pour les boîtes de 10 sachets.
- 30 jours, à renouveler pour les boîtes de 30 sachets.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(100)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant les cinq souches (*Lactobacillus rhamnosus* GG LA801, *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) à 4 milliards :

Holowacz et al. ont prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation cutanée mimant la dermatite atopique que l'association de ces 5 souches permettait une **diminution des scores inflammatoires cutanés** (macroscopiques et microscopiques) et une **diminution des concentrations plasmatiques en cytokines pro-inflammatoires** ainsi qu'une **augmentation des concentrations en IL-10**.

- Concernant la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801 à 1M/jour chez l'enfant :

Hojdak et al. ont prouvé en 2010 à l'aide d'une étude clinique chez l'homme, en double aveugle contre placebo, que cette souche permettait une **diminution du risque d'infections respiratoires hautes** de 66% et du risque d'infections respiratoires hautes de plus de 3 jours de 57%.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Enfant® :

Des études *in vivo* chez l'animal et clinique chez l'homme ont été réalisées. De plus, l'association des cinq souches a pu être testée.

L'utilisation de ces 5 souches semblerait intéressante dans la prise en charge de la **dermatite atopique**, puisqu'elle permettrait de diminuer l'inflammation cutanée présente dans cette pathologie. Il aurait été préférable d'avoir une étude clinique chez l'homme pour confirmer les résultats obtenus et évaluer l'efficacité réelle de l'association de ces cinq souches (LACTIBIANE Enfant®) dans la prise en charge (prévention des récurrences et/ou traitement) de la dermatite atopique.

Le document « Conseils sur l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique chez les enfants atteints de certaines conditions cliniques et dans des groupes vulnérables spécifiques » publié en 2018, concluait que « les preuves pour recommander des souches probiotiques spécifiques ou des combinaisons pour la prévention de l'atopie sont insuffisantes » et donc que : « sur la base des preuves actuellement disponibles, les probiotiques ne peuvent pas être recommandés pour la prévention des maladies atopiques. »(99)

De par la présence de la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801 dans LACTIBIANE Enfant®, on pourrait supposer que ce produit peut être utilisé en pratique en **prévention des infections**

respiratoires hautes (faisant partie des infections courantes chez les enfants), particulièrement présentes en période hivernale.

Le document « Conseils sur l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique chez les enfants atteints de certaines conditions cliniques et dans des groupes vulnérables spécifiques » publié en 2018, rappelle que « les infections aiguës courantes chez les enfants représentent un fardeau important pour les soins de santé, en particulier pour les enfants fréquentant les garderies, qui ont deux à trois fois plus de chances de contracter des infections courantes que les enfants qui restent à la maison. » En sachant que « les infections les plus courantes comprennent les infections des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite aiguë ».(99)

Le groupe de travail a conclu que « si les probiotiques sont envisagés pour la prévention des infections des voies respiratoires supérieures chez les enfants fréquentant les garderies pendant les mois d'hiver, **seule la LGG doit être envisagée**. Cependant, les preuves sont limitées et les méta-analyses confirmant son efficacité font défaut. »(99)

h) LACTIBIANE Voyage®


LACTIBIANE VOYAGE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 15 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Voyage®

LACTIBIANE Voyage® est composé de 3 souches microbiotiques dosées à 20 milliards d'UFC (20.10⁹) par gélule :

- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus casei* LA205
- *Lactobacillus plantarum* LA301

La stabilité du produit a été testée après 1 mois à 40°C.

Conseils d'utilisation : 1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. A prendre avant un repas, pendant toute la durée du séjour. Commencer la veille du départ.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(101)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant les trois souches (***Lactobacillus acidophilus LA201***, ***Lactobacillus casei LA205*** et ***Lactobacillus plantarum LA301***) à 20 milliards :

Fonderephar (Toulouse) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que ces trois souches permettent d'inhiber 80% de la croissance de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* (pathogènes de la turista).

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Voyage® :

Sachant que la diarrhée du voyageur ou « turista » peut toucher entre 20 et 60 % des voyageurs européens voyageant en zone intertropicale (102), pouvoir conseiller un probiotique en prévention dans cette indication pourrait s'avérer pertinent.

Il me semble important de remarquer que les étiologies microbiennes de la diarrhée du voyageur sont particulièrement nombreuses et que de plus, leur répartition varie en fonction des destinations et des saisons. Pour information, les agents incriminés dans les diarrhées du voyageur sont par ordre de fréquence : les différents pathovars d'*Escherichia coli*, et en particulier les ***E. coli* entérotoxigènes et entéroaggrégants** suivis par des bactéries à mécanisme entéro-invasif (***Campylobacter spp.***, ***Shigella spp.***, ***Salmonella enterica***), les virus entériques (**norovirus**, **rotavirus**) et les protozoaires (***Gardia intestinalis***, ***Cryptosporidium parvum*** et ***Entamoeba histolytica***). (102)

Au vu de la diversité des pathogènes pouvant être impliqués dans la turista, cette étude semble insuffisante pour prouver l'efficacité de l'association de ces trois souches (LACTIBIANE Voyage®) en prévention de la diarrhée du voyageur.

Il aurait été intéressant que cette étude englobe d'autres pathogènes fréquemment rencontrés tels que *Campylobacter spp.*, *Shigella spp.*. Une étude à minima *in vivo* chez l'animal ou au mieux clinique chez l'homme aurait permis de réellement évaluer l'efficacité de ces souches probiotiques versus placebo par exemple. Nous pouvons également nous poser la question de l'utilité de ce type de produit face à une infection impliquant un virus ou un protozoaire, même s'ils sont moins fréquemment rencontrés.

Cependant, nous pouvons imaginer que ce produit pourrait permettre d'avoir une « protection minimale » contre au moins deux des agents pathogènes principaux impliqués dans la turista.

i) LACTIBIANE Buccodental®


LACTIBIANE BUCCODENTAL	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des dents et des gencives. La vitamine D contribue au maintien d'une dentition normale. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 16 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Buccodental®

LACTIBIANE Buccodental® est composé de vitamines C dosée à 24mg (30% des VNR) et D3 dosée à 1,5µg (60 UI) (30% des VNR) et d'une souche microbiotique dosée à **1 milliard d'UFC** (1.10^9) par comprimé :

- *Lactobacillus paracasei* LA802

Conseils d'utilisation : 1 comprimé à sucer après le repas, **jusqu'à 2 fois par jour**, de préférence après brossage des dents.

Adultes et enfants à partir de 6 ans.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(103)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche ***Lactobacillus paracasei* LA802** :

L'UFR d'Odontologie de Bordeaux a prouvé lors d'une étude *in vitro* que cette souche permet une **inhibition de la croissance de pathogènes impliqués dans les caries** : *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus* et les **parodontites** : *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*.

Nexidia (Dijon) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche **permet d'inhiber à 83% l'adhésion de *Streptococcus mutans***.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Buccodental®:

Avant toute chose, il me semble essentiel de faire un point rapide sur la flore microbienne buccale humaine. Il faut savoir qu'elle constitue un biofilm très diversifié. Vingt-cinq espèces de streptocoques buccaux résident dans la cavité buccale humaine et représentent à peu près 20% du total des bactéries buccales. Les streptocoques buccaux englobent à la fois des bactéries inoffensives et dangereuses. Chaque espèce a développé des propriétés spécifiques pour coloniser les différents sites buccaux soumis à de constants changements de conditions, pour combattre les compétiteurs et pour résister aux agressions externes (système immunitaire de l'hôte, chocs physico-chimiques, frictions mécaniques). Par exemple, les espèces du groupe des *Streptococcus mutans* (*S. sobrinus*, *S. cricetus*, *S. rattus* et *S. sanguinis*) sont retrouvées en grand nombre sur les dents. (104)

Les **déséquilibres dans la flore indigène** sont la cause de maladies buccales et, sous des conditions propices, des streptocoques commensaux peuvent devenir des pathogènes opportunistes initiateurs de maladies et de dommages chez l'hôte. Le groupe des « streptocoques mutans » inclut les **principales bactéries impliquées dans la formation de la carie dentaire**. L'espèce *Streptococcus mutans*, bien que naturellement présente dans la microflore buccale humaine, est considérée comme **responsable de l'initiation des lésions carieuses**. (104)

Cependant, de récentes études ont prouvé que la formation des caries dentaires peut se produire en l'absence d'une forte proportion de *S. mutans* et inversement, que la présence d'une forte proportion de *S. mutans* au sein d'une plaque dentaire n'induit pas de formation de carie dentaire (phénomène probablement dû à la résistance de l'émail aux attaques acides ou grâce à un régime alimentaire non cariogène).

Le déterminant majeur dans l'apparition des caries serait en fait le régime alimentaire et plus précisément la consommation de **sucrose**. En effet, celui-ci favorise la **formation de glucans insolubles** par les *S. mutans*, ce qui assure la **colonisation** et le maintien des bactéries sur les dents par la **formation de biofilm**. A ce phénomène s'ajoute le fait que les *S. mutans* produisent de l'acide en métabolisant des sucres, responsable de la déminéralisation de l'émail des dents. (104)

La plaque dentaire adhérent à la surface de l'émail des dents et aux gencives joue un rôle prédominant dans la **formation des caries** et des **parodontopathies**. (105)

Seulement des études *in vitro* ont été réalisées sur cette souche. Des études cliniques chez l'homme auraient permis d'évaluer plus précisément l'efficacité de *Lactobacillus paracasei* LA802 dans la prévention ou la prise en charge des pathologies bucco-dentaires.

Cependant, en inhibant la croissance de pathogènes impliqués dans les caries et en inhibant l'adhésion de *S. mutans*, on peut imaginer que cette souche pourrait s'avérer intéressante en empêchant la formation du biofilm et, de ce fait, la colonisation bactérienne.

De par son action plus générale sur la plaque dentaire, ce probiotique pourrait donc être utilisé dans la **prévention de la formation des caries et dans la prise en charge des parodontopathies**.

j) LACTIBIANE ALR®


LACTIBIANE ALR	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Le romarin qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	OUI
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 17 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane ALR®

LACTIBIANE ALR® est composé de 125mg d'extrait de romarin (feuille de *Rosmarinus officinalis*) dont 50mg d'acides rosmariniques, de 167mg d'extrait d'oignon (bulbe d'*Allium cepa*) dont 50mg de quercétine et d'une souche microbiotique dosée à **4 milliards d'UFC** (4.10^9) par gélule :

- *Lactobacillus salivarius* LA302

Conseils d'utilisation : 1 gélule blanche et 1 gélule jaune par jour. Les gélules sont à avaler avec un verre d'eau, de préférence avant un repas.

Durée de la complémentation : 1 mois

Conservation : dans un endroit frais et sec.

Précautions d'emploi : par précaution, ce produit n'est pas conseillé chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 6 ans. L'emploi est déconseillé chez les personnes sous traitement anticoagulant. (106)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche ***Lactobacillus salivarius* LA302** :

Ambiotis (Toulouse) a prouvé lors d'études *in vivo* chez l'animal, sur un modèle d'asthme à l'ovalbumine, que cette souche permettait une **diminution des cytokines IL-4 et IL-5** plasmatiques de type Th-2 impliquées dans l'allergie.

L'Institut Pasteur (Lille) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permettait la **stimulation de la cytokine immuno-régulatrice IL-10**.

L'INRA (Toulouse) et le CHU de Nice ont prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* chez l'animal, sur un modèle d'inflammation chronique, que cette souche permettait une **diminution de la perméabilité intestinale** de manière significative.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE ALR® :

Une étude *in vitro* et des études *in vivo* chez l'animal ont été réalisées sur cette souche. Il aurait été intéressant de réaliser une étude clinique chez l'homme pour confirmer les résultats obtenus par ces trois études.

Pour rappel, le mécanisme immunologique prédominant lors de la réaction allergique est la réponse Th2. Ainsi, les lymphocytes Th2 impliqués dans cette réaction sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13.(107) Ces cytokines vont orienter la réponse immunitaire vers une réponse humorale avec commutation isotypique des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE spécifiques, sous le contrôle de l'IL-4 et de l'IL-13. L'IL-5 elle, attire et active les polynucléaires éosinophiles (PNE) et l'IL-6 favorise la synthèse d'immunoglobulines, sans favoriser d'idiotype particulier. L'IL-10, cytokine immunosuppressive, a un rôle majeur dans la régulation de la réponse inflammatoire.

L'atopie se définit comme une prédisposition à développer une réponse IgE-dépendante vis-à-vis des allergènes de l'environnement. Aujourd'hui, l'atopie peut même être définie comme une prédisposition à développer une réponse de type Th2 vis-à-vis des allergènes de l'environnement.

Les lymphocytes Th2 sont particulièrement impliqués dans l'hypersensibilité immédiate (de type I). Ils ont donc un rôle primordial dans des maladies liées à l'atopie, telle que **l'asthme**, la **rhinite allergique** et la **dermatite atopique**. (107)

Il ressort des études réalisées sur la souche *L. salivarius* LA 302 que son utilisation pourrait s'avérer intéressante dans la **prise en charge des maladies liées à l'atopie (asthme, rhinite allergique et dermatite atopique** par exemple), en agissant au niveau de certaines des interleukines impliquées dans la réponse Th2. En effet, la diminution des IL-4 et IL-5 permettrait de diminuer la réponse Th2 impliquée dans l'allergie et la stimulation de l'IL-10 permettrait de diminuer la réaction inflammatoire associée.

La diminution de la perméabilité intestinale pourrait s'avérer intéressante dans la prise en charge des **allergies et des intolérances alimentaires**. En effet, cette perméabilité intestinale a un rôle non négligeable dans la pathogénèse de l'allergie alimentaire mais, est aussi une conséquence de l'allergie alimentaire. Si les jonctions serrées sont perturbées, les macromolécules peuvent passer plus facilement la barrière intestinale et conduire à des réactions immunitaires incontrôlées. On parle donc **d'hyperperméabilité intestinale** ou encore du « *leaky gut syndrome* » (syndrome de l'intestin perméable en français).(108)

Cette perméabilité intestinale est aussi très augmentée dans la **maladie cœliaque** (intolérance au gluten), qui, même si elle n'est pas réellement une allergie au gluten, se caractérise par une réaction exagérée du système immunitaire et une inflammation au niveau de la muqueuse intestinale. (108,109)

Rétablir l'intégrité de la barrière intestinale pourrait donc permettre de prévenir l'allergie alimentaire entre autres.

L'augmentation de la perméabilité intestinale serait étroitement liée à l'allergie retardée (hypersensibilité de type III ou IV) aux IgG. Il serait donc primordial de traiter la perméabilité intestinale en face d'une allergie retardée.(108)

k) LACTIBIANE Iki®

LACTIBIANE IKI	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 18 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane IKI®

LACTIBIANE Iki® est composé de 3 souches microbiotiques dosées à **40 milliards d'UFC** (40.10⁹) par sachet :

- *Bifidobacterium lactis* LA304
- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus salivarius* LA302

Conseils d'utilisation : 1 sachet par jour, 30 jours, à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml. À prendre avant un repas.

Durée de la complémentation : 1 mois.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(110)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant les 3 souches (***Bifidobacterium lactis* LA304**, ***Lactobacillus acidophilus* LA201** et ***Lactobacillus salivarius* LA302**) à 40 milliards :

L'INRA (Toulouse) et le CHU de Nice ont prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de stress chronique que ces trois souches permettent de **diminuer la perméabilité intestinale** de manière significative.

- Concernant les 2 souches (***Bifidobacterium lactis* LA304** et ***Lactobacillus salivarius* LA302**) à 40 milliards :

Foligné et al. ont prouvé en 2007 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation colique aiguë au TNBS que :

- La souche *L. salivarius* LA302 permet une **amélioration des scores cliniques inflammatoire** de -45 à -75%.
- La souche *B. lactis* LA304 permet une **amélioration des scores cliniques inflammatoire** de -55 à -60%.

- Concernant la souche ***Lactobacillus acidophilus* LA201** à 40 milliards :

Rousseaux et al. ont prouvé en 2007 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de distension colo-rectale, que cette souche permet une **diminution du seuil de douleur au niveau du côlon** (-20%) et une augmentation de l'efficacité de la morphine de 60%.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIBIANE Iki® :

Concernant ce produit, seulement des études *in vivo* chez l'animal ont été réalisées. Des études cliniques chez l'homme auraient permis de confirmer les résultats observés chez l'animal.

Au vu des études réalisées, nous pouvons imaginer l'utilisation de ce produit dans des pathologies dont les étiologies sont entre autres l'hyperperméabilité intestinale et l'inflammation colique.

Ce produit pourrait s'avérer intéressant dans la **prise en charge des diarrhées, voire même dans la prise en charge des MICI.**

I) LACTIBIANE Topic AD®

LACTIBIANE TOPIC AD	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine B3 contribue à fortifier la barrière cutanée. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 19 : Composition et domaine d'utilisation de Lactibiane Topic AD®

La particularité de ce produit est qu'il est un baume émollient contenant des souches probiotiques. Il est indiqué dans les « peaux sèches à tendance atopique », il « apaise et calme les sensations de démangeaisons et de grattages ». Ce produit a été testé sous contrôle dermatologique et pédiatrique sur peaux atopiques et est hypoallergénique.

Le LACTIBIANE Topic AD® est composé de :

- « Lactobacillus ferment lysate », qui augmente la diversité du microbiote cutané commensal et maintient l'équilibre du microbiote cutané.
- Prébiotique α -gluco-oligosaccharide, qui protège le microbiote cutané.
- LPCa et de vitamine B3 qui contribuent à fortifier la barrière cutanée.

Conseils d'utilisation : Appliquer une à deux fois par jour en étalant une fine couche sur les zones sèches / atopiques du visage et du corps.

Conservation : Éviter l'exposition à la chaleur(111)

Preuves d'efficacité :

Aucune étude relative à LACTIBIANE Topic AD® été trouvée.

m) BABYBIANE Imedia®

BABYBIANE IMEDIA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Pour les besoins nutritionnels des enfants dès la naissance en cas de gastroentérite aiguë ou diarrhée associée aux antibiotiques. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 20 : Composition et domaine d'utilisation de Babybiane Imedia®

La particularité de BABYBIANE Imedia® est qu'il n'est pas un complément alimentaire, c'est une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS). Il est utilisé pour les besoins nutritionnels des enfants dès la naissance en cas de **gastroentérite aiguë** ou **diarrhée associée aux antibiotiques**. Il a été formulé pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et jeunes enfants (jusqu'à 4 ans inclus).

BABYBIANE Imedia® est composé d'une souche microbienne dosée à **10 milliards d'UFC** (10.10⁹) par sachet :

- *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801

Conseils d'utilisation : 1 sachet par jour à diluer dans un biberon, ou verre de 150 à 200 ml d'une boisson froide ou tiède, ou à mélanger à un aliment adapté à l'enfant. À prendre de préférence avant un repas.

Durée de complémentation : 7 jours.

Conservation : dans un endroit frais et sec.(112)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche ***Lactobacillus rhamnosus* GG LA801** à 10 milliards :

Les gastro-pédiatres de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) ont émis en 2014 des recommandations internationales quant à l'utilisation de cette souche

dans le cadre de la **gastroentérite aiguë chez l'enfant**, sur la base des études cliniques et des méta-analyses réalisées.

Les gastro-pédiatres de l'ESPGHAN ont émis en 2016 des recommandations internationales quant à l'utilisation de cette souche dans le cadre de la **diarrhée associée à la prise d'antibiotiques chez l'enfant**, sur la base des études cliniques et des méta-analyses réalisées.

Les gastro-pédiatres de l'ESPGHAN ont émis en 2018 des recommandations internationales quant à l'utilisation de cette souche dans le cadre de **diarrhée nosocomiale chez l'enfant**, sur la base des études cliniques et des méta-analyses réalisées.

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans BABYBIANE Imedia® :

La souche *L. rhamnosus* GG a fait l'objet de nombreuses études et ESPGHAN a émis les recommandations ci-dessus après les avoir analysées.

- Concernant son utilisation dans le cadre de la gastroentérite aiguë chez l'enfant :

« L'utilisation de probiotiques a été suggérée dans le traitement de la gastro-entérite aiguë (GEA) en plus de la réhydratation précoce et de l'évitement des restrictions alimentaires. »(113)

Le système GRADE mis au point par le groupe de travail sur la notation des recommandations, l'évaluation, le développement et les évaluations a été utilisé pour noter la force des preuves et les notes des recommandations utilisées dans ces lignes directrices.

Le groupe de travail propose 4 catégories de qualité des preuves (**élevée, modérée, faible et très faible**) et 2 catégories de force de recommandation (**forte ou faible**).

Dans ce document, les chercheurs ont classé dans la catégorie « probiotiques avec une recommandation positive », les souches probiotiques suivantes :(113)

Probiotiques avec une recommandation positive	Qualité des preuves	Recommandation	Dose
<i>Lactobacillus</i> GG	Faible	Forte	≥ 10 ¹⁰ UFC/jour (généralement 5 à 7 jours)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Faible	Forte	250 – 750 mg/jour (généralement 5 à 7 jours)
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Très faible	Faible	10 ⁸ à 4.10 ⁸ (généralement 5 à 7 jours)
<i>L. acidophilus</i> LB (inactivé par la chaleur)	Très faible	Faible	Min 5 doses de 10 ¹⁰ UFC >48h ; Max 9 doses de 10 ¹⁰ UFC pour 4,5 jours

Tableau 21 : Probiotiques pour traiter la gastro-entérite aiguë (109)

Recommandations :

L'utilisation de *Lactobacillus* GG, *S. boulardii*, *L. reuteri* DSM 17938 (et la souche originale ATCC 55730) et de *L. acidophilus* LB inactivé par la chaleur peut être envisagée dans la prise en charge des enfants atteints de GEA en complément d'un traitement de réhydratation.

Remarque : *L. acidophilus* LB, étant un microorganisme tué par la chaleur, bien que discuté traditionnellement avec d'autres probiotiques, ne correspond pas à la définition des probiotiques.(113)

- Concernant son utilisation dans le cadre de la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques chez l'enfant :

Si l'utilisation de probiotiques pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est envisagée en raison de l'existence de facteurs de risque tels que la classe d'antibiotique(s), la durée du traitement antibiotique, l'âge, le besoin d'hospitalisation, les comorbidités ou des épisodes antérieurs de DAA, le groupe de travail recommande d'utiliser *Lactobacillus rhamnosus* GG (qualité des preuves **modérée, forte** recommandation) ou *Saccharomyces boulardii* (qualité des preuves **modérée, forte** recommandation). (114)

Si l'utilisation de probiotiques pour prévenir la diarrhée associée à *Clostridium difficile* est envisagée, le groupe de travail suggère d'utiliser *S. boulardii* (**faible** qualité des preuves, recommandation **conditionnelle**). (114)

- Concernant son utilisation dans le cadre de diarrhée nosocomiale chez l'enfant :

Si l'utilisation de probiotiques pour la prévention de la diarrhée nosocomiale est envisagée, seule la souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG peut être recommandée et le patient doit recevoir au moins 10⁹ UFC / jour pendant la durée du séjour à l'hôpital. (99)

n) LACTICHOC®


LACTICHOC	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 22 : Composition et domaine d'utilisation de Lactichoc®

LACTICHOC® est composé de 8 souches microbiotiques dosées à **80 milliards d'UFC** (80.10^9) par jour pour **2 gélules**, afin d'avoir une « haute concentration microbiotique » :

- *Bifidobacterium lactis* LA304
- *Bifidobacterium bifidum* LA803
- *Bifidobacterium lactis* LA804
- *Bifidobacterium breve* LA805
- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801
- *Lactobacillus gasseri* LA806
- *Lactobacillus acidophilus* LA807

Conseils d'utilisation : **2 gélules** par jour, à avaler avec un verre d'eau. À prendre avant un repas.

Durée de complémentation : 10 jours

Conservation : dans un endroit frais et sec.(115)

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant la souche ***Bifidobacterium lactis* LA304** à 80 milliards :

Foligné et al. ont prouvé en 2007 à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche avait des propriétés **anti-inflammatoire** (ratio IL-10/IL-12).

Ils ont également prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation intestinale aiguë au TNBS, que cette souche provoquait une **diminution des scores anti-inflammatoires** macroscopiques et histologiques.

- Concernant les 2 souches (***Bifidobacterium lactis* LA804** et ***Bifidobacterium breve* LA805**) à 80 milliards :

Alard et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vitro* que ces souches avaient des **propriétés anti-inflammatoires** (ratio IL-10/IL-12).

- Concernant la souche ***Bifidobacterium breve* LA805** à 80 milliards :

Alard et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation intestinale aiguë au TNBS, que cette souche permet une **diminution des scores inflammatoires** macroscopiques et histologiques, ainsi que des marqueurs de l'inflammation et de la perte de poids.

- Concernant la souche ***Bifidobacterium lactis* LA804** à 80 milliards :

Alard et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle d'inflammation intestinale chronique au TNBS, que cette souche permet une **diminution des scores inflammatoires** macroscopiques et histologiques, ainsi que des marqueurs de l'inflammation et une **augmentation de l'expression des protéines de jonction serrée** (ZO-1).

- Concernant la souche ***Lactobacillus acidophilus* LA201** :

Plusieurs équipes de chercheurs de l'INSERM (Lille) ont réalisé diverses études *in vitro*, *in vivo* et clinique chez l'homme. Ils ont prouvé que cette souche provoque l'induction d'un récepteur essentiel pour la **régulation de la douleur abdominale** (chez l'homme avec 40 milliards d'UFC).

Ils ont également prouvé que cette souche **diminuait la sensibilité viscérale** (chez l'animal) **et la douleur** (chez l'homme avec 1 milliard d'UFC et 10 milliards d'UFC, sous-groupe de patient SII avec douleurs modérées à sévères).

- Concernant la souche ***Lactobacillus gasseri* LA806** à 80 milliards :

L'INRA (Toulouse) a prouvé à l'aide d'une étude *in vivo* sur un modèle de stress chronique, que cette souche permet la **diminution de la perméabilité intestinale et de la sensibilité viscérale**.

- Concernant la souche ***Lactobacillus acidophilus* LA807** à 80 milliards :

Luo et al. ont réalisé en 2006 une étude *in vivo* chez l'animal prétraité avec des antibiotiques. Ils ont démontré que cette souche vivante mais aussi son surnageant de culture permettent une **régulation de la composition du microbiote intestinal** (restauration notamment des lactobacilles et bifidobactéries).

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTICHOC® :

La plupart des huit souches utilisées dans LACTICHOC® ont fait l'objet d'études *in vitro* et/ou *in vivo* chez l'animal et la souche *L. acidophilus* LA201 a également fait l'objet d'une étude clinique chez l'homme. En revanche, nous n'avons pas trouvé d'études relatives à *B. bifidum* LA803. Nous avons déjà abordé les effets de la souche *L. rhamnosus* GG LA801 dans des produits de la gamme LACTIBIANE (ATB®, *Enfant gouttes*®, *Enfant*®) et également dans BABYBIANE Imedia®.

LACTICHOC® contient des souches probiotiques qui vont avoir des propriétés anti-inflammatoires, d'autres souches vont permettre de réduire l'hyperperméabilité intestinale, de soulager les douleurs abdominales ou encore de restaurer le microbiote intestinal.

Nous pouvons donc dire que ces huit souches peuvent être utilisées dans la prise en charge du SII avec douleurs abdominales modérées à sévères. Les effets bénéfiques anti-inflammatoires et sur les perméabilités intestinales laissent à penser qu'il serait conseillé d'utiliser ces souches dans le cadre d'un **SII avec prédominance de diarrhées associées à ces douleurs abdominales modérées à sévères**.

Au vu des études réalisées, nous pouvons également imaginer l'utilisation de ce produit dans des pathologies dont les étiologies sont entre autres l'hyperperméabilité intestinale et l'inflammation colique. Ce produit pourrait donc s'avérer intéressant dans la **prise en charge des diarrhées**, voire même dans la **prise en charge des MICI**.

Il aurait été intéressant de pouvoir trouver une étude relative à *B. bifidum* LA803. De plus, une étude clinique chez l'homme avec l'association des huit souches dans un produit (LACTICHOC®) versus placebo aurait permis de prouver le réel intérêt clinique de l'association de ces huit souches et de son fort dosage : 80 milliards d'UFC pour deux gélules. Cela aurait également permis de déterminer précisément la population cible de ce produit et la durée de complémentation nécessaire à l'observation d'une amélioration des symptômes.

o) LACTIPLUS®


LACTIPLUS	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON OUI NON NON NON NON

Tableau 23 : Composition et domaine d'utilisation de Lactiplus®

LACTIPLUS® est composé d'une souche microbiotique dosée à 5 milliards d'UFC ($5 \cdot 10^9$) par gélule :

- *Lactobacillus gasseri* LA806

Cette souche a été sélectionnée notamment « pour ses grandes capacités d'adhésion aux cellules intestinales, elle forme un film protecteur à la surface de la paroi intestinale. Ainsi protégée, la muqueuse intestinale ne subit plus les attaques des bactéries pathogènes contenues dans l'intestin et autres toxines à l'origine de microlésions, inflammation, perturbations du transit et douleurs abdominales. »(116)

LACTIPLUS® est un dispositif médical de classe IIa pour traiter chez l'adulte les **symptômes du syndrome de l'intestin irritable : diarrhée, constipation, douleurs abdominales ou ballonnements** ». (117)

Conseils d'utilisation : Avaler **2 gélules** avec un grand verre d'eau environ 20 minutes avant le repas une fois par jour. Ne pas ouvrir la gélule. (117)

Durée de complémentation : 28 jours.

Conservation : À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Preuves d'efficacité : (86)

- Concernant la souche *Lactobacillus gasseri* LA806 à 10 milliards :

Beaufrand et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vivo* que cette souche permettait une **diminution de la sensibilité viscérale** par restauration de la fonction barrière de l'épithélium intestinal.

Alard et al. ont prouvé en 2018 à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permettait un **renforcement de la barrière intestinale** et pouvait être utilisé en prévention de l'**hyperperméabilité intestinale**.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans LACTIPLUS® :

Cette souche a uniquement fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, en revanche elle n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez l'homme.

L. gasseri LA806 semble présenter un intérêt dans les douleurs abdominales et les pathologies impliquant une hyperperméabilité intestinale. Il aurait été préférable d'avoir accès à une étude clinique chez l'homme utilisant la souche *L. gasseri* LA806 dans la prise en charge du SII.

p) **FEMINABIANE Flore Vaginale®**


FEMINABIANE FLORE VAGINALE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Rétablit la flore vaginale » ; « Traitement adjuvant des infections vaginales et préventions des récurrences ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	OUI
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 24 : Composition et domaine d'utilisation de Feminabiane Flore vaginale®

Ce produit est un dispositif médical de classe IIa.

FEMINABIANE Flore Vaginale® est composé d'une souche microbienne dosée à **100 millions (1.10⁸) d'UFC** par comprimé vaginal :

- *Lactobacillus plantarum* LA901

Feminabiane Flore Vaginale® peut être utilisé comme **traitement adjuvant des infections vaginales**, en particulier dans les **candidoses récurrentes et/ou résistantes aux traitements antifongiques**, en **prévention des rechutes** éventuelles et dans les situations où la flore vaginale pourrait être altérée.(118)

Conseils d'utilisation : Appliquer les 7 comprimés, à raison de **1 comprimé un jour sur deux**.

En cas de traitement antifongique ou antibiotique vaginal, commencer l'application de Feminabiane Flore Vaginale **une fois le traitement terminé.**

Si les symptômes persistent, recommencer le mois suivant. En cas d'oubli d'un comprimé, l'appliquer dès que possible et reprendre ensuite la posologie recommandée. Ne pas appliquer Feminabiane Flore Vaginale pendant les menstruations.

Durée de complémentation : 14 jours.

Conservation : Il n'est pas nécessaire de le conserver au froid mais il est recommandé de le laisser dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25°C.

Propriétés : *Lactobacillus plantarum* LA901 est dotée de propriétés contribuant à remédier aux déséquilibres de la flore vaginale et d'une importante capacité d'adhésion à la muqueuse vaginale. Grâce à la **production d'acide lactique**, ces lactobacilles **stabilisent le pH physiologique du vagin** et aident les mécanismes de défense naturels à lutter contre les infections vaginales. Par ailleurs, en colonisant la cavité vaginale, ils forment une couche protectrice qui **empêche les autres micro-organismes indésirables de se fixer.**(118)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche *Lactobacillus plantarum* LA901 à 100 millions :

Palacios et al. ont réalisé en 2016 une étude clinique sur 55 femmes atteintes de candidose vulvo-vaginale (CVV). 33 ont reçu un comprimé vaginal de clotrimazole 500mg suivi de 100 millions de *Lactobacillus plantarum* LA901 3 fois par semaine pendant 2 mois. 72,8% des femmes n'ont pas eu de récurrences versus 34,9% dans le groupe témoin (prise de clotrimazole 500mg uniquement).

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans FEMINABIANE Flore Vaginale® :

L'étude clinique réalisée a permis de montrer que cette souche probiotique pouvait s'avérer efficace dans la **prise en charge des candidoses vulvo-vaginales**, en traitement adjuvant d'un antimycosique, en diminuant les récurrences.

q) FEMINABIANE CBU®


FEMINABIANE CBU	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	OUI
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 25 : Composition et domaine d'utilisation de Feminabiane CBU®

FEMINABIANE CBU® est composé :

- d'extrait de canneberge (fruit de *Vaccinium macrocarpon*) dosé à 100mg par gélule ocre, contenant 36mg de proanthocyanidines ;
- d'extrait de cannelle (écorce de *Cinnamomum cassia*) dosé à 300mg par gélule ocre ;
- de souches microbiotiques *Lactobacillus helveticus* LA401 dosées à **2,5 milliards** ($2,5 \cdot 10^9$) d'UFC par gélule blanche.

Conseils d'utilisation : Une prise (1 gélule blanche + 1 gélule ocre), **1 à 4 fois par jour**, à avaler avec un verre d'eau à jeun.

Durée de la complémentation : 3 à 14 jours.

Conservation : dans un endroit frais et sec.

Précautions d'emploi : Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.(119)

Preuves d'efficacité : (86)

Concernant la souche ***Lactobacillus helveticus* LA401 candidis** à 2,5 milliards :

Fonderephar (Toulouse) a prouvé à l'aide d'une étude *in vitro* que cette souche permet d'inhiber la croissance d'une souche uropathogène d'*Escherichia coli*.

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans FEMINABIANE CBU® :

Seulement une étude *in vitro* a été réalisée, il aurait été intéressant de confirmer les résultats obtenus à l'aide d'une étude *in vivo* chez l'animal puis clinique chez l'homme. Ainsi, cela aurait permis d'évaluer réellement l'efficacité de cette souche dans la prise en charge de la cystite aiguë simple.

Cette souche inhibant la croissance d'*E. coli*, germe à l'origine de plus de 80% des infections urinaires, ce probiotique pourrait s'avérer intéressant en pratique.

r) **Tableau d'évaluation des probiotiques**

Au vu des éléments que nous venons de voir nous pouvons compléter le tableau d'évaluation des probiotiques que nous avons élaboré :

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON*
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI*
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	OUI
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	OUI*
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	NON
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	OUI*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI*
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	OUI
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON*
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON

<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI*
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un <i>Lactobacille</i> , une <i>Bifidobactérie</i> ou un <i>Lactocoque</i> et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 26 : Evaluation des probiotiques du laboratoire PiLeJe

*à l'exception de certains produits.

2. Probiotiques commercialisés par le laboratoire Procter & Gamble Heath France

Procter & Gamble Heath France commercialise des probiotiques via sa filiale Merck Consumer Health (Santé grand public) par l'intermédiaire de ses produits BION 3.

Bion[®]3 est la marque pionnière qui inaugure l'utilisation **ferments** associées à des **vitamines** et des **minéraux** dans un complément alimentaire.(120)

La gamme de compléments alimentaires Bion[®]3 se concentre sur quatre domaines : « maintenir vos défenses naturelles », « retrouver votre niveau d'énergie », « maintenir votre équilibre face aux situations stressantes » et « retrouver votre vitalité après 50 ans ».(120)

La formulation des produits Bion[®]3 repose donc sur l'association de trois types d'ingrédients :

- des ferments Tri-Bion[®] : « qui atteignent la flore intestinale grâce à un enrobage les protégeant de l'acidité gastrique »
- des vitamines
- des minéraux.(120)

La gamme Bion[®]3 se compose de 5 produits :

- BION[®]3 SÉNIOR
- BION[®]3 DÉFENSE JUNIOR
- BION[®]3 DÉFENSE
- BION[®]3 ÉQUILIBRE
- BION[®]3 ÉNERGIE CONTINUE

Quel que soit le produit, il est composé de plusieurs vitamines et minéraux et des « 3 ferments Tri-Bion[®] brevetés » : *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 à 10⁷ UFC.

Notre travail portant uniquement sur l'évaluation des probiotiques, nous n'aborderons dans cette partie que les études relatives aux trois souches probiotiques utilisées dans chaque produit Bion®3 :

- *Lactobacillus gasseri* PA 16/8,
- *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5,
- *Bifidobacterium longum* SP 07/3

Des études *in vitro* ont été réalisées dans le but « de développer une **formulation galénique** pour l'association des trois souches probiotiques *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 et *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 qui conduirait à la présence d'une quantité élevée de cellules viables dans l'intestin grêle, site d'action présumé de ces souches. »(121)

Ils ont utilisé un modèle *in vitro* simulant l'estomac et l'intestin grêle d'adultes humains après la prise d'un repas et ont obtenu les résultats suivants :

- Survie des souches dans une **poudre probiotique non formulée** après transit à travers le **compartiment gastrique** : 5,3% pour les Bifidobactéries et 1% pour *L. gasseri*
- Survie des souches dans une **poudre probiotique non formulée** après le transit à travers le système complet (**estomac + intestin grêle**) : 2% pour les Bifidobactéries et 0,1% pour les *Lactobacillus*.
- Survie des souches dans un **comprimé entérosoluble** après le transit à travers le **compartiment gastrique** : 72% pour les Bifidobactéries et 53% pour *L. gasseri*.

« En conclusion, l'enrobage entérique développé a conduit à une augmentation de 20 à 40 fois la délivrance de cellules viables dans l'intestin grêle. »(121)

Une fois que le revêtement entérique optimal a été obtenu, il a été testé dans deux applications différentes : pour **des adultes** et pour **des personnes âgées** (chacune avec ses propres paramètres physiologiques). Ils ont obtenu les résultats suivants :

Survie des souches après le transit à travers le système complet (**estomac + intestin grêle**) :

- 13,5% pour les Bifidobactéries dans des conditions simulant des personnes âgées,
- 7,3% pour les Bifidobactéries dans des conditions simulant des adultes,
- 7,5% pour *Lactobacillus* dans des conditions simulant des personnes âgées,
- 9,6% pour *Lactobacillus* dans des conditions simulant des adultes.

« Cela montre que la formulation galénique enrobée a délivré presque toutes les cellules présentes dans le comprimé sous une forme viable au système intestinal. » Les chercheurs concluent en expliquant que dans l'ensemble, un nombre > 10 fois plus élevé de cellules viables a été délivré de l'estomac à l'intestin grêle, conduisant probablement à l'amélioration de la fonctionnalité des souches.(121)

a) Bion®3 Senior

BION®3 SÉNIOR	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> La vitamine D et le zinc contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire et le fer aide à réduire la fatigue. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI

Tableau 27 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Sénior

Conseils d'utilisation : 1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau pendant **30 à 60 jours**, plusieurs fois par an.

Précautions d'emploi :

- Bion®3 Senior n'est pas recommandé chez la femme enceinte et allaitante.
- Contient du Ginseng : interaction possible en cas d'hypertension ou par traitement anti-vitamine K,

Conservation : Conserver dans un endroit sec à l'abri de la chaleur.

b) Bion®3 Défense Junior


BION®3 DÉFENSE JUNIOR	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine D contribue au fonctionnement normal du système immunitaire ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 28 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Défense Junior

Conseils d'utilisation : 1 comprimé par jour à croquer pendant 30 à 60 jours, plusieurs fois par an.

Précautions d'emploi :

- Bion®3 Défense Junior peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans. En dessous de 6 ans, ce produit doit être pris sous la surveillance d'un adulte pour limiter le risque de fausse route.
- Bion®3 Défense Junior n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la chaleur.

c) Bion®3 Défense

BION®3 DÉFENSE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ? « La vitamine D et le zinc contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire et le fer aide à réduire la fatigue. »</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 29 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Défense

Conseils d'utilisation : 1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau pendant 30 à 60 jours, plusieurs fois par an.

Précautions d'emploi : Bion®3 Défense n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la chaleur.

d) Bion®3 Equilibre


BION®3 ÉQUILIBRE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Le magnésium contribue à maintenir un métabolisme énergétique normal et à maintenir des fonctions psychologiques normales. » « Les vitamines B6 et C contribuent à réduire la fatigue. » « Le fer contribue à réduire la fatigue. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 30 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Equilibre

Conseils d'utilisation : Prendre 1 comprimé par jour le matin avec un verre d'eau pendant 30 jours, plusieurs fois par an.

Précautions d'emploi : Bion®3 Equilibre n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la chaleur.

e) Bion®3 Énergie Continue


BION®3 ÉNERGIE CONTINUE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON OUI
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Les vitamines C et B12 contribuent à un métabolisme énergétique normal. » « Le fer aide à réduire la fatigue. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 31 : Composition et domaine d'utilisation de Bion®3 Energie Continue

Conseils d'utilisation : 1 comprimé par jour à avaler avec un grand verre d'eau au petit déjeuner pendant 30 jours, à renouveler plusieurs fois par an.

Précautions d'emploi :

- Bion®3 Énergie Continue n'est pas recommandé chez la femme enceinte et allaitante.
- Contient du Ginseng: interaction possible en cas d'hypertension ou de traitement par anti-vitamine K.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la chaleur.

L'association des trois souches (« ferments Tri-Bion® ») utilisées dans chacun de ces produits : *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 et *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 a fait l'objet d'une étude clinique.

Preuves d'efficacité :

Concernant les souches *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 et *B. bifidum* MF 20/5 :

De Vrese et al. ont réalisé en 2005 une étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, pendant deux périodes hiver / printemps. L'étude portait sur 479 adultes en bonne santé (âgés de 18 à 67 ans). Ils ont été complétés quotidiennement avec des vitamines et des minéraux avec ou sans les bactéries probiotiques. Cette étude a montré que la prise de ces trois souches à **5.10⁷ UFC** pendant au moins 3 mois permettait une **réduction de la durée et de la gravité**, mais pas l'incidence, **des épisodes de rhume**. Ils ont conclu que « la prise de bactéries probiotiques pendant au moins 3

mois a considérablement raccourci les épisodes de rhume de près de 2 jours et réduit la gravité des symptômes. »(122)

De plus, une **augmentation des lymphocytes T CD8+** cytotoxiques et une **augmentation des lymphocytes T CD4+** auxiliaires ont été observées dans le groupe traité aux probiotiques. (122)

Spaiser et al. ont ensuite prouvé en 2015 que l'association de ces trois souches permet une **réduction du profil de cytokines inflammatoires** chez les personnes âgées.(121)

Dennis-Wall et al. ont prouvé en 2017 que l'association de ces trois souches permet une amélioration de la qualité de vie spécifique à la rhinoconjonctivite chez les personnes souffrant d'allergies saisonnières. (121)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans les produits de la gamme Bion®3 :

L'étude *in vitro* a permis de mettre au point une formulation protégeant les souches probiotiques du milieu gastrique et intestinal.

L'étude clinique chez l'homme a permis de montrer que l'association de ces trois souches probiotiques pouvait s'avérer intéressante dans la **prise en charge du rhume**, en réduisant la durée et la gravité des symptômes. De plus, leur effet modulateur du système immunitaire permettait de **stimuler le système immunitaire** en période hivernale afin de pouvoir mieux faire face aux différents pathogènes.

Cependant, la dose utilisée lors des études (5.10^7 UFC) ne correspond pas à la dose contenue dans le produit commercialisé (10^7 UFC). De plus, la durée de complémentation conseillée avec les produits fini : de 30 jours à 60 jours « à renouveler plusieurs fois par an » ne correspond pas non plus à la durée de complémentation utilisée dans l'étude clinique (« au moins trois mois ») pour obtenir des résultats sur le rhume. Rien ne nous permet d'affirmer qu'une complémentation de seulement un ou deux mois à la dose de 10^7 UFC permet d'obtenir une réduction de la durée et de la gravité des symptômes du rhume.

f) Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si ces souches probiotiques étaient inscrites à la liste QPS.

Les trois souches *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium bifidum* sont bien **inscrites à la liste QPS**.(123)

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	OUI

<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	NC
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	NON
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	NON
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NON
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 32 : Evaluation des probiotiques de la gamme Bion®3

Pour conclure, nous pouvons dire que bien que contenant des souches probiotiques, les produits de la gamme Bion®3 ne sont pas réellement utilisés en tant que probiotiques.

Ces produits sont en effet plutôt utilisés de par leur composition en vitamines et minéraux afin de faire une « cure de vitamines » d'un ou deux mois pour réduire la fatigue, contribuer au fonctionnement normal du système immunitaire ou encore pour agir au niveau du métabolisme énergétique.

3. Probiotiques commercialisés par le laboratoire Nutergia

Nutergia commercialise des produits probiotiques via sa gamme ERGYPHILUS®. Tous les produits de cette gamme sont composés de souches de lactobacilles et de bifidobactéries.

Le laboratoire Nutergia garantit pour sa gamme ERGYPHILUS® :

- Des **souches revivifiables en dormance** : au contact du milieu intestinal, les bactéries **lyophilisées** reprennent vie pour coloniser le microbiote.
- Une synergie d'action : souches sélectionnées à partir de sources documentées scientifiquement pour leur capacité à agir en synergie.
- **6 milliards de bactéries par gélule** : assure une quantité de bactéries suffisante pour garantir leur efficacité d'action.
- Des souches sélectionnées pour leur **résistance à l'acidité gastrique et aux sels biliaires** : les bactéries arrivent vivantes sur leur lieu d'action.(124)

De plus, les souches utilisées sont des souches d'origine humaine.

ERGYPHILUS Confort, ERGYPHILUS Plus et ERGYPHILUS ATB ont le **label SPORT Protect** identifié par un logo SPORT Protect sur l'étiquette des produits. « Le programme de labellisation SPORT Protect garantit de manière tierce et indépendante la **conformité des produits avec la norme antidopage NF V94-001**. »(125)

Les souches probiotiques utilisées par Nutergia sont sélectionnées par **Probiotal SpA** (Novara, Italie).

« PROBIOTAL est né de l'expérience de trente ans du laboratoire microbiologique ALCE dans la production de ferments lactiques inoculés directement pour le secteur laitier, devenant immédiatement un leader international dans la recherche et la production de ferments lactiques probiotiques à usage sanitaire.

L'activité de PROBIOTAL est structurée en différentes phases : recherche et développement, isolement, caractérisation et production de souches probiotiques destinées à la prévention et au traitement de différentes pathologies ; conception et fabrication de produits finis probiotiques et symbiotiques spécifiques à différents domaines thérapeutiques et soutenus par des études cliniques. »(126)

Il est intéressant de remarquer que le laboratoire Nutergia utilise des **souches vivantes non microencapsulées**.

Le laboratoire Probiotal utilise des « technologies industrielles innovantes, qui garantissent la stabilité du produit conservé à température ambiante jusqu'à deux ans. »(127)

De plus, Probiotal explique que les micro-organismes probiotiques qu'il fournit peuvent être produits **sous forme microencapsulée**. Cette technologie brevetée spéciale **couvre chaque cellule et lui confère une gastroprotection accrue** et permet au micro-organisme d'atteindre l'intestin vivant, où il remplit sa fonction bénéfique. La technologie de microencapsulation est capable de protéger considérablement les cellules bactériennes et de maintenir la vitalité des souches élevée même dans les applications les plus difficiles, **garantissant simultanément 100% de transit intestinal, contre 20% des cellules traditionnelles non microencapsulées**.

Le laboratoire explique que la grande efficacité de la technologie de microencapsulation a également été démontrée par une importante étude clinique : en utilisant la même souche probiotique sous forme enrobée et non enrobée, les résultats obtenus ont montré que la colonisation de l'intestin par

la souche est réalisée par les deux formes dans le même temps (**2 milliards d'UFC / jour de probiotiques microencapsulés contre 10 milliards d'UFC / jour de la forme non encapsulée**). (127)

Les effets bénéfiques des probiotiques sont médiés par le nombre de cellules viables qui atteignent l'intestin. La technique de microencapsulation est une stratégie valable pour **améliorer significativement la gastrorésistance des souches**, augmentant ainsi leur activité probiotique et **permettant l'utilisation d'une quantité 5 fois inférieure**. (128)

Malgré ce constat, on remarque que Nutergia a préféré conserver des souches vivantes non microencapsulées.

a) **ERGYPHILUS® Confort**


ERGYPHILUS® Confort	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine B3 contribue au maintien des muqueuses saines, dont celle de l'intestin. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON OUI NON NON NON NON

Tableau 33 : Composition et domaine d'utilisation de Eryphilus® Confort

ERGYPHILUS® Confort est composé de vitamine B3 dosée à 1,2mg et de 5 souches probiotiques dosées à 6 milliards d'UFC ($6 \cdot 10^9$) par gélule : (129)

- *Lactobacillus plantarum* LMG P-21021, dosé à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, dosé à 1,3 milliards d'UFC ($1,3 \cdot 10^9$)
- *Bifidobacterium longum* DSM 16603, dosé à 1,3 milliards d'UFC ($1,3 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, dosé à 0,7 milliards d'UFC ($0,7 \cdot 10^9$)
- *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892, dosé à 0,7 milliards d'UFC ($0,7 \cdot 10^9$)

Soit, pour 4 gélules : 4,8mg de vitamine B3 (30% des VNR) et 24 milliards d'UFC ($24 \cdot 10^9$) de souches probiotiques au total.

Conseils d'utilisation : 2 à 4 gélules par jour.

Conservation : Maintien au frais (+4°C) pour assurer la conservation et la qualité du produit.(129)

Sur son site internet, le laboratoire Probiotal met à disposition des informations sur les souches qu'il a sélectionnées et qu'il fournit. Ainsi, nous pouvons trouver certains détails comme :

- Les fonctions de la souche utilisée,
- Les études scientifiques relatives à cette souche (études *in vitro* et/ou études cliniques),
- Le dosage utilisé dans les études cliniques.

Nous allons ainsi effectuer une recherche pour chaque souche probiotique utilisée dans ERGYPHILUS® Confort.

- ***Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P-21021) :**

Fonctions :

- Amélioration du bien-être gastro-intestinal
- Rééquilibrage du microbiote intestinal
- Transit intestinal
- Inhibition d'E. Coli
- Activité d'inhibition de *Listeria monocytogenes* ATCC 19112 (matières fécales infantiles) et *Klebsiella* sp. (excréments infantiles)

Des études cliniques chez l'homme et des études *in vitro* ont été réalisées (la bibliographie est décrite sur le site).

Dosage des études cliniques :

- 10 milliards d'UFC
- 5 milliards d'UFC (non enrobé)
- 1 milliard d'UFC (microencapsulées)

- ***Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) :**

Fonctions :

- La diarrhée
- La gastro-entérite

Concernant les études scientifiques, Probiotal explique que c'est « l'une des souches probiotiques les plus reconnues au monde, en particulier en ce qui concerne la diarrhée pédiatrique, avec plus de 1000 publications et 300 études cliniques sur des prématurés, des personnes âgées et des femmes enceintes. »

- ***Bifidobacterium longum* BL03 (DSM 16603) :**

Fonctions :

- Rééquilibrage du microbiote intestinal
- Transit intestinal

Des études cliniques chez l'homme et des études *in vitro* ont été réalisées (la bibliographie est décrite sur le site).

Dosage des études cliniques : 10 milliards d'UFC.

- ***Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717) :**

Fonctions :

- Rééquilibrage du microbiote intestinal
- Amélioration du bien-être gastro-intestinal

Des études cliniques chez l'homme et des études *in vitro* ont été réalisées (la bibliographie est décrite sur le site).

Dosage des études cliniques :

- 5 milliards d'UFC (non enrobées)
- 1 milliard de cellules (sous forme microencapsulée)

- ***Bifidobacterium bifidum* BB01 (DSM 22892) :**

Fonctions : Rééquilibrage du microbiote intestinal.

Une étude *in vitro* a été réalisée (la bibliographie est décrite sur le site).

Preuves d'efficacité :

Nutergia explique que des tests *in vitro* réalisés sur produits finis ont permis de prouver que :

- La **résistance à l'acidité gastrique** était garantie jusqu'à **92%** : taux de survie moyen à pH 2,5 pendant 30 min.
- Les souches ont une **capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale**. Le taux d'adhésion relative après 2 heures est de **60%**.

Pour développer ERGYPHILUS® Confort, le laboratoire Nutergia s'est inspiré d'une étude clinique réalisée en 2004 par Alfredo Saggiaro. (130)

Ce chercheur rappelle que le **syndrome du côlon irritable** (SCI) peut être diagnostiqué sur la présence de symptômes, selon les **critères de Rome II**. Certaines études ont montré qu'une **fermentation anormale du côlon** peut être un facteur important dans le développement des symptômes chez certains patients atteints du SCI. En partant du fait que la fermentation des substrats par la flore intestinale peut jouer un rôle clé dans le SCI, il a voulu tester l'utilisation des probiotiques dans le traitement du SCI.

Il a inclus dans son étude après un consensus éclairé, 70 patients (31 hommes et 39 femmes), ayant un âge moyen de 40 ans (intervalle = 26-64 ans) avec un SCI, selon les critères de Rome II.

Il a constitué trois groupes de patients :

- Groupe probiotique A : à qui il a administré pendant 4 semaines une préparation contenant ***Lactobacillus plantarum* LP 01** et ***Bifidobacterium breve* BR 03** à une concentration de 5.10^9 UFC/mL.
- Groupe probiotique B : à qui il a administré pendant 4 semaines une préparation contenant ***Lactobacillus plantarum* LP 01** et ***Lactobacillus acidophilus* LA 02** à une concentration de 5.10^9 UFC/mL.
- Groupe placebo : à qui il a administré pendant 4 semaines une poudre contenant de l'amidon identique au produit de l'étude.

Pour évaluer l'efficacité du traitement, deux scores différents ont été utilisés.

Le **score de douleur dans différentes localisations abdominales après le traitement a diminué** dans les groupes probiotiques A et B : 42% et 49% contre 25% (P <0,05) dans le groupe placebo après 14 jours et 45% et **49%** contre 29,5% (P <0,001) après 28 jours.

Le **score de gravité des symptômes caractéristiques de la Maladie Inflammatoire de l'Intestin a significativement diminué** dans les groupes probiotiques A et B par rapport au groupe placebo après 14 jours, 49,3% et **55,6%** contre 8% (P <0,001), et ces données ont été confirmées après 28 jours (56% et 55,6% contre 14,4% p <0,001).

En conclusion de son étude, Saggiaro explique qu'un traitement à court terme avec *Lactobacillus plantarum* LP 01 et *Bifidobacterium breve* BR 03 ou ***Lactobacillus plantarum* LP 01 et *Lactobacillus acidophilus* LA 02** peut être considéré comme une **approche prometteuse pour le traitement du SII**. (130)

Le laboratoire Nutergia a également réalisé une étude clinique en interne. Les chercheurs ont testé les effets des souches probiotiques associées dans ERGYPHILUS® Confort sur le confort intestinal et les troubles nerveux associés. 45 patients (âgés de 9 à 83 ans) présentant des ballonnements, des douleurs abdominales, des troubles du transit, ont pris ERGYPHILUS® Confort pendant 1 mois à raison de 1 à 2 gélules par jour (1 gélule par jour pour les enfants et 1 à 2 gélules par jour pour les adultes).

Les résultats obtenus après 1 mois de traitement sont les suivants :

- **Diminution de 65% des ballonnements et des gaz,**
- **Diminution de 57% des douleurs abdominales et des spasmes,**
- Diminution de 41% des brûlures d'estomac,
- Diminution de 33% de la digestion lente et difficile,
- Diminution de 33% de la constipation,
- Diminution de 21% de l'alternance constipation/diarrhée,
- **Diminution de 47% de la nervosité,**
- Diminution de 22% des réveils nocturnes.

Pour finir, plus de 66% des patients observent une **amélioration de leur qualité de vie** à la fin du mois de cure.

Concernant la tolérance, les résultats ont montré une **bonne tolérance du produit**. En effet, seulement 4 patients sur 45 ont ressenti des effets secondaires (diarrhée, nausées et ballonnements) en début de cure, qui ont tous disparu ensuite.

Les effets bénéfiques apparaissent pour 33% d'entre eux majoritairement dès la première semaine. **66% des patients ressentent les effets bénéfiques en moins de 2 semaines.**

Pour conclure, les résultats ont montré la bonne tolérance d'ERGYPHILUS® Confort ainsi que son efficacité sur les troubles intestinaux et nerveux.

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans ERGYPHILUS® Confort :

Des études *in vitro* et clinique chez l'homme ont été réalisées.

L'étude *in vitro* (à laquelle nous n'avons pas eu accès en détail) a permis de prouver la résistance du produit fini à l'acidité gastrique et sa capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale. Nous pouvons nous poser la question si ces deux paramètres n'auraient pas été améliorés si les souches avaient été microencapsulées.

Concernant l'étude clinique chez l'homme, réalisée par Saggiro, elle ne concerne que deux des cinq souches probiotiques entrant dans la composition de ERGYPHILUS® Confort. De plus, la concentration retrouvée dans le produit fini est différente de celle utilisée dans l'étude clinique (5.10^9).

Nutergia a réalisé une étude clinique avec l'association des 5 souches contenues dans ERGYPHILUS® Confort et elle a montré des effets bénéfiques sur certains **troubles intestinaux** ainsi que sur les **troubles nerveux** associés.

Nous pouvons imaginer qu'une prise de 4 gélules de ERGYPHILUS® Confort pourrait nous permettre d'obtenir une concentration suffisante pour avoir des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'étude de Saggiro, ce qui serait intéressant dans la **prise en charge du syndrome de l'intestin irritable**.

b) ERGYPHILUS® Plus


ERGYPHILUS® Plus	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine C contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 34 : Composition et domaine d'utilisation de Eryphilus® Plus

ERGYPHILUS® Plus est composé de vitamine C dosée à 3mg et de 4 souches probiotiques dosées à 6 milliards d'UFC (6.10^9) par gélule : (131)

- *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, dosé à 3 milliards d'UFC (3.10^9)
- *Lactobacillus paracasei* LMG P-21380, dosé à 1,88 milliards d'UFC ($1,88.10^9$)
- *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, dosé à 0,75 milliards d'UFC ($0,75.10^9$)
- *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892, dosé à 0,37 milliards d'UFC ($0,37.10^9$)

Soit, pour 4 gélules : 12 mg de vitamine C (15% des VNR) et 24 milliards d'UFC (24.10^9) de souches probiotiques au total.

Conseils d'utilisation : 2 à 4 gélules par jour.

Conservation : Maintien au frais (+4°C) pour assurer la conservation et la qualité du produit.(131)

Les informations fournies par le laboratoire Probiotal sur son site internet, pour les souches probiotiques utilisées dans ERGYPHILUS® Plus sont les suivantes :

Trois des souches probiotiques utilisées dans ERGYPHILUS® Plus sont également retrouvées dans ERGYPHILUS® Confort : ***Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103**, ***Lactobacillus acidophilus* DSM 21717** et ***Bifidobacterium bifidum* DSM 22892**. En revanche, les souches utilisées sont présentes à des doses différentes dans les deux produits.

- *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* LPC00 (LMG P-21380)

Fonctions :

- Rééquilibrage du microbiote intestinal
- Production de riboflavine

Uniquement des études *in vitro* ont été réalisées (la bibliographie est décrite sur le site).

Preuves d'efficacité :

Nutergia explique que des tests *in vitro* réalisés sur produits finis ont permis de prouver que :

- La **résistance à l'acidité gastrique** était garantie jusqu'à **75%** : taux de survie moyen à pH 2,5 pendant 30 min.
- Les souches ont une **capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale**. Le taux d'adhésion relative après 2 heures est de **85%** environ.

Pour formuler ERGYPHILUS® Plus, Nutergia s'est appuyé sur une étude qui a comparé la fonctionnalité et l'efficacité de différents types de mélanges à base de souches probiotiques :

- Les **probiotiques « monosouche »**, contenant une souche d'une certaine espèce.
- Les **probiotiques « multisouches »**, contenant plus d'une souche de la même espèce ou, au moins du même genre.
- Les **probiotiques « multiespèces »**, contenant des souches appartenant à un ou à plusieurs genres.

Les chercheurs de cette étude ont comparé ces différents mélanges dans différentes indications et ont conclu que les souches utilisées dans les probiotiques « multisouches » ou « multiespèces » doivent être compatibles ou de préférence synergiques. Ils encouragent la conception et l'utilisation de probiotiques « multisouches » ou « multiespèces ».(132)

C'est pour cette raison que le laboratoire Nutergia a développé des probiotiques « multiespèces » (dont ERGYPHILUS® Plus).

Une étude réalisée en interne par le laboratoire Nutergia (dont nous n'avons pas eu accès en détail) portant sur **l'inhibition de pathogènes responsables d'infections gastro-intestinales** par ERGYPHILUS® Plus a révélé les résultats suivants :

- Témoin pathogène seul (***Escherichia coli***) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^9 UFC/mL à 24h et 1.10^8 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Plus) : environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^5 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.

- Témoin pathogène seul (***Clostridium difficile***) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^8 UFC/mL à 24h et 1.10^6 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Plus) : environ 1.10^5 UFC/mL à 6h, 1.10^3 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.
- Témoin pathogène seul (***Salmonella typhimurium***) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^9 UFC/mL à 24h et 1.10^9 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Plus) : environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^5 UFC/mL à 24h et 1.10^4 UFC/mL à 48h.
- Témoin pathogène seul (***Candida albicans***) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^6 UFC/mL à 24h et 1.10^6 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Plus) : environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^6 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.

Cette étude a donc permis de prouver que l'association de ces souches probiotiques permettait d'inhiber la prolifération de certains pathogènes responsables d'infections gastro-intestinales.

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans ERGYPHILUS® Plus :

Plusieurs études *in vitro*, *in vivo* ou clinique chez l'homme ont été réalisées sur ces quatre souches probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717 et *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892 et *Lactobacillus paracasei* LMG P-21380) indépendamment. Cependant, la seule étude réalisée avec l'association des 4 souches contenues dans ERGYPHILUS® Plus a été réalisée en interne et nous n'avons pas eu accès aux détails de l'étude.

Au vu des résultats obtenus à l'aide de cette étude, l'utilisation de ces 4 souches semblerait intéressante dans la prévention ou le traitement des **infections gastro-intestinales**, de par l'inhibition de certains pathogènes (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*) impliqués dans ces infections.

Le laboratoire Nutergia préconise l'utilisation de ces 4 souches afin de moduler le système immunitaire de l'hôte.

Plusieurs études ont prouvé que les lactobacilles et les bifidobactéries peuvent médier de façon souche-spécifique différentes réponses immunes au niveau de la muqueuse intestinale : (133)

La réponse régulatrice impliquerait des interactions avec les cellules dendritiques et les récepteurs associés à la détection de motifs bactériens (PRR). Les lactobacilles et les bifidobactéries peuvent ainsi médier différentes réponses immunitaires de la muqueuse intestinale d'une manière spécifique à la souche. Les chercheurs expliquent que ces réponses résultent d'une **interaction** et d'une **signalisation au niveau local**, mais certains des effets protecteurs pourraient également résulter de la **libération de médiateurs solubles**. Ces signaux pourraient **réduire la perméabilité intestinale** (et améliorer l'intégrité de la barrière), ou agir sur la **cascade inflammatoire** médiée par NFB).

Selon ces chercheurs, le développement de souches probiotiques dans le but d'aider au **traitement ou à la prévention de maladies liées à un déséquilibre du système immunitaire muqueux** constituerait une stratégie sûre, efficace et bon marché à condition que l'efficacité des souches soit **justifiée par des essais cliniques appropriés**. (133)

Pour conclure, nous pouvons dire que même si « en situation normale, la plupart des micro-organismes probiotiques stimulent les défenses immunitaires innées (phagocytose, cytokines pro-inflammatoires) et agissent favorablement sur la durée des épisodes infectieux », l'effet « souche » doit impérativement rester en mémoire (chaque souche d'une même espèce pouvant se conduire différemment). (134)

C'est pour cette raison que nous ne pouvons pas recommander l'utilisation de ERGYPHILUS® Plus afin de moduler le système immunitaire de l'hôte, faute d'étude bien conduite dans cette indication et associant les quatre souches.

c) ERGYPHILUS® Intima


ERGYPHILUS® Intima	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine B2 contribue au maintien des muqueuses saines dont la muqueuse vaginale. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	OUI
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 35 : Composition et domaine d'utilisation de Erygphilus® Intima

ERGYPHILUS® Intima est composé de vitamine B2 dosée à 0,11mg et de 5 souches probiotiques dosées à 6 milliards d'UFC ($6 \cdot 10^9$) par gélule : (135)

- *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, dosé à 2,5 milliards d'UFC ($2,5 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus gasseri* LMG 26661, dosé à 1,5 milliards d'UFC ($1,5 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, dosé à 1,1 milliards d'UFC ($1,1 \cdot 10^9$)
- *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892, dosé à 0,5 milliards d'UFC ($0,5 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, dosé à 0,4 milliards d'UFC ($0,4 \cdot 10^9$)

Soit, pour 4 gélules : 0,42 mg de vitamine B2 (30% des VNR) et 24 milliards d'UFC ($24 \cdot 10^9$) de souches probiotiques au total.

Conseils d'utilisation : 2 à 4 gélules par jour.

Conservation : Maintien au frais (+4°C) pour assurer la conservation et la qualité du produit. (135)

Trois des souches probiotiques utilisées dans ERGYPHILUS® Intima sont également retrouvées dans ERGYPHILUS® Confort et dans ERGYPHILUS® Plus : **Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103**, **Lactobacillus acidophilus DSM 21717** et **Bifidobacterium bifidum DSM 22892**. En revanche, les souches utilisées sont présentes à des doses différentes dans les trois produits.

Les souches **Lactobacillus gasseri LMG 26661** et **Lactobacillus fermentum CECT 5716** ne sont pas sélectionnées et produites par le laboratoire Probiotical.

Preuves d'efficacité :

Nutergia explique que des tests *in vitro* réalisés sur produits finis ont permis de prouver que :

- La **résistance à l'acidité gastrique** était garantie jusqu'à **60%** : taux de survie moyen à pH 2,5 pendant 30 min.
- Les souches ont une **capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale**. Le taux d'adhésion relative après 2 heures est de **70%** environ.

Pour formuler ERGYPHILUS® Intima, Nutergia s'est appuyé sur une étude prouvant que **le microbiote intestinal est un réservoir bactérien pour le microbiote vaginal**. En effet, il existe un fort degré d'homologie (quantitatif et qualitatif) entre les bactéries présentes dans le microbiote intestinal et celles présentes dans le microbiote vaginal. Ceci est dû au fait que **les micro-organismes ont la capacité de transiter de l'un à l'autre**.(93)

Nutergia s'appuie sur ce principe pour expliquer l'administration *per os* de lactobacilles et de bifidobactéries, ayant par la suite des effets au niveau du microbiote vaginal.

Les mécanismes par lesquels certains lactobacilles probiotiques améliorent la santé urogénitale comprennent la modulation immunitaire, le déplacement des pathogènes et la création d'une niche moins propice à la prolifération des pathogènes et de leurs facteurs de virulence. Les probiotiques offrent un nouveau moyen potentiel pour prévenir les infections urogénitales et aider à maintenir un écosystème vaginal sain.(136)

Une étude réalisée en interne par le laboratoire Nutergia (dont nous n'avons pas eu accès en détail) portant sur **l'inhibition de pathogènes responsables d'infections uro-génitales** par ERGYPHILUS® Intima a révélé les résultats suivants :

- Témoin pathogène seul (**Escherichia coli**) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^9 UFC/mL à 24h et 1.10^8 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Intima) : environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^5 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.
- Témoin pathogène seul (**Streptocoque B**) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^8 UFC/mL à 24h et 1.10^7 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Intima) : environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^4 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.
- Témoin pathogène seul (**Gardnerella vaginalis**) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^6 UFC/mL à 6h, 1.10^9 UFC/mL à 24h et 1.10^8 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Intima) : environ 1.10^4 UFC/mL à 6h, 1.10^4 UFC/mL à 24h et 1.10^4 UFC/mL à 48h.

- Témoin pathogène seul (***Candida albicans***) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10⁶ UFC/mL à 6h, 1.10⁶ UFC/mL à 24h et 1.10⁶ UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Intima) : environ 1.10⁶ UFC/mL à 6h, 1.10⁶ UFC/mL à 24h et 1.10³ UFC/mL à 48h.

Cette étude a donc permis de prouver que l'association de ces souches probiotiques permettait d'inhiber la prolifération de certains pathogènes responsables d'infections uro-génitales.

- Concernant ***Lactobacillus gasseri* LMG 26661** :

Nous n'avons trouvé aucune étude relative à *Lactobacillus gasseri* LMG 26661.

- Concernant ***Lactobacillus fermentum* CECT 5716** :

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle avec quatre groupes d'étude, a prouvé que la prise de *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 pendant 3 semaines (à des doses de 3.10⁹ UFC/jour, 6.10⁹ UFC/jour ou 9.10⁹ UFC/jour) réduit la charge de staphylocoques dans le lait maternel des mères allaitantes souffrant de douleurs mammaires. Les chercheurs ont conclu que « *L. fermentum* CECT5716 est un traitement efficace contre les **douleurs mammaires pendant l'allaitement** associées à un taux élevé de staphylocoques dans le lait maternel. »(137)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans ERGYPHILUS® Intima :

Plusieurs études *in vitro*, *in vivo* ou clinique chez l'homme ont été réalisées sur ces quatre souches probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717 et *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892 et *Lactobacillus fermentum* CECT 5716) indépendamment. Aucune étude relative à *Lactobacillus gasseri* LMG 26661 n'a été trouvée.

De plus, la seule étude réalisée avec l'association des 5 souches contenues dans ERGYPHILUS® Intima a été réalisée en interne et nous n'avons pas eu accès aux détails de l'étude.

Au vu des résultats obtenus à l'aide de cette étude, l'utilisation de ces 5 souches semblerait intéressante dans la prévention ou le traitement des **infections uro-génitales**, de par l'inhibition de certains pathogènes (*Escherichia coli*, Streptocoque B, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*) impliqués dans ces infections.

Il aurait été intéressant de réaliser des études *in vivo* chez l'animal et clinique chez l'homme, utilisant l'association des cinq souches probiotiques contenues dans ERGYPHILUS® Intima pour évaluer leur efficacité dans la prévention et/ou le traitement des infections uro-génitales. De plus, du fait de l'absence d'étude, nous ne pouvons pas recommander de schéma posologique et de durée d'utilisation précise.

d) ERGYPHILUS® Enfants


ERGYPHILUS® Enfants	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine D3 contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. » <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 36 : Composition et domaine d'utilisation de Eryphilus® Enfants

ERGYPHILUS® Enfants est composé de vitamine D3 dosée à 0,75µg (15% des VNR) et de 3 souches probiotiques dosées à 3 milliards d'UFC ($3 \cdot 10^9$) par sachet : (138)

- *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, dosé à 1 milliard d'UFC ($1 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, dosé à 1 milliard d'UFC ($1 \cdot 10^9$)
- *Bifidobacterium infantis* DMS 24687, dosé à 1 milliard d'UFC ($1 \cdot 10^9$)

Conseils d'utilisation :

- Pour les enfants de 0 à 6 ans : 1 sachet par jour à diluer dans le premier biberon tiède.
- Pour les enfants de plus de 6 ans : 1 sachet par jour à diluer dans 1/2 verre d'eau de préférence le matin ou en dehors des repas.

Conservation : Maintien au frais (+4°C) pour assurer la conservation et la qualité du produit. (138)

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103 est présent dans tous les produits de la gamme ERGYPHILUS®.

Lactobacillus fermentum CECT 5716 est également présent dans ERGYPHILUS® Intima.

Bifidobacterium infantis DMS 24687 n'est présent que dans ERGYPHILUS® Enfants.

Les informations fournies par le laboratoire Probiotal sur son site internet, pour la souche probiotique *Bifidobacterium infantis* BI02 (DSM 24687) sont les suivantes :

Fonctions : (en association avec trois autres souches probiotiques du genre *Bifidobacterium*)

- Santé cardiovasculaire
- Abaissement du taux de cholestérol

Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont été réalisées (la bibliographie est décrite sur le site).

Preuves d'efficacité :

Nutergia explique que des tests *in vitro* réalisés sur produits finis ont permis de prouver que :

- La **résistance à l'acidité gastrique** était garantie jusqu'à **73%** : taux de survie moyen à pH 4,5 pendant 1h30 (condition d'une prise pendant le biberon).
- Les souches ont une **capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale**. Le taux d'adhésion relative après 2 heures est de **70%** environ.

Une étude réalisée en interne par le laboratoire Nutergia (dont nous n'avons pas eu accès en détail) portant sur **l'inhibition de pathogènes responsables d'infections gastro-intestinales** par ERGYPHILUS® Enfants a révélé les résultats suivants :

- Témoin pathogène seul (*Escherichia coli*) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^9 UFC/mL à 24h et 1.10^8 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Enfants) : environ 1.10^5 UFC/mL à 6h, 1.10^4 UFC/mL à 24h et 1.10^3 UFC/mL à 48h.
- Témoin pathogène seul (*Clostridium difficile*) : dénombrement de pathogènes d'environ 1.10^8 UFC/mL à 6h, 1.10^8 UFC/mL à 24h et 1.10^6 UFC/mL à 48h. Versus, pathogène **en présence des souches probiotiques** (contenues dans ERGYPHILUS® Enfants) : moins de 1.10^3 UFC/mL à 6h, moins de 1.10^3 UFC/mL à 24h et moins de 1.10^3 UFC/mL à 48h.

Cette étude a donc permis de prouver que l'association de ces souches probiotiques permettait d'inhiber la prolifération de certains pathogènes responsables d'infections gastro-intestinales.

- Concernant la souche ***Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103** :

Un essai multicentrique européen (en double aveugle contrôlée par placebo) réalisé sur des enfants de 1 mois à 3 ans, souffrant de diarrhée aiguë, a prouvé que « l'administration d'une solution de réhydratation orale contenant du Lactobacillus GG à des enfants souffrant de **diarrhée aiguë** est sans danger et entraîne une **durée plus courte de la diarrhée, moins de risques d'évolution prolongée** et une sortie plus rapide de l'hôpital. »(139)

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé en 2014. 124 enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de gastro-entérite, testés positifs pour les espèces **rotavirus** ou **Cryptosporidium** dans les selles ont reçu une dose de *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 une fois par jour pendant 4 semaines. Les chercheurs ont prouvé que les enfants atteints de diarrhée à rotavirus sous LGG :

- Ont eu moins d'épisodes diarrhéiques répétés (25% vs 46% avec le placebo),
- Ont eu une fonction intestinale moins altérée (48% vs 72% avec le placebo),
- Ont eu une augmentation significative des taux d'IgG.

Parmi les enfants atteints de diarrhée cryptosporidienne, ceux recevant LGG ont montré une amélioration significative de la perméabilité intestinale.

Les chercheurs ont conclu que « le LGG a un **effet immunomodulateur positif** et peut être utile pour **réduire les épisodes répétés de diarrhée à rotavirus**. L'amélioration de la fonction intestinale chez les enfants atteints de rotavirus et de gastro-entérite cryptosporidienne souligne le rôle des probiotiques dans le **traitement des troubles intestinaux après une infection**. »(140)

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés par placebo réalisée en 2013 sur 1805 participants a prouvé que l'administration de LGG était associée à :

- Une **incidence réduite de l'otite moyenne aiguë**,
- Un **risque réduit d'infections des voies respiratoires supérieures**,
- Un **risque réduit de traitements antibiotiques**.

Les chercheurs ont donc conclu que « l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG par rapport à un placebo a le potentiel de réduire l'incidence de l'otite moyenne aiguë, des infections des voies respiratoires supérieures et de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants. »(141)

- Concernant la souche ***Lactobacillus fermentum* CECT 5716** :

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle incluant des nourrissons âgés de 6 mois a prouvé que l'administration de *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 pendant 6 mois (chez des nourrissons âgés de 6 mois à 12 mois) a permis :

- Une réduction significative de 46% du taux d'incidence des infections gastro-intestinales,
- Une réduction de 27% du taux d'incidence des infections des voies respiratoires supérieures,
- Une réduction de 30% du nombre total d'infection.

Les auteurs concluent que « l'administration d'une formule contenant *L. fermentum* CECT5716 peut être utile pour la **prévention des infections gastro-intestinales et des voies respiratoires supérieures** acquises dans la communauté.(142)

- Concernant la souche ***Bifidobacterium infantis* DMS 24687** :

Nous n'avons trouvé aucune étude relative à *Bifidobacterium infantis* DMS 24687.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans ERGYPHILUS® Enfants :

Plusieurs études cliniques ont été réalisées sur *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 et sur *Lactobacillus fermentum* CECT 5716. En revanche nous n'avons pas trouvé d'étude relative à *Bifidobacterium infantis* DMS 24687.

De plus, la seule étude réalisée avec l'association des 3 souches contenues dans ERGYPHILUS® Enfants a été réalisée en interne et nous n'avons pas eu accès aux détails de l'étude.

Au vu des résultats obtenus à l'aide de cette étude, l'utilisation de ces 3 souches semblerait intéressante dans la prévention ou le traitement des **d'infections gastro-intestinales chez l'enfant**, de par l'inhibition de certains pathogènes (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*) impliqués dans ces infections.

Il aurait été intéressant de réaliser des études *in vivo* chez l'animal et clinique chez l'homme, utilisant l'association des trois souches probiotiques contenues dans ERGYPHILUS® Enfants pour évaluer leur efficacité dans la prévention et/ou le traitement des infections gastro-intestinales chez l'enfant. De plus, du fait de l'absence d'étude, nous ne pouvons pas recommander de schéma posologique et de durée d'utilisation précise.

Néanmoins les nombreuses études réalisées sur LGG et sur *L. fermentum* CECT 5716 nous permettent de recommander l'utilisation de ERGYPHILUS® Enfants dans le but de **stimuler le système immunitaire**. Mais aussi, et surtout pour la prévention et/ou le traitement des **diarrhées aiguës** chez l'enfant et la prévention et/ou le traitement des **infections des voies respiratoires supérieures** chez l'enfant. Pour finir, son utilisation pourrait s'avérer intéressante afin de réduire l'incidence de l'**otite moyenne aiguë** chez l'enfant et de réduire le risque de recevoir des traitements antibiotiques.

e) ERGYPHILUS® ATB

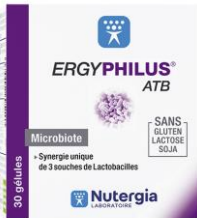
ERGYPHILUS® ATB	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine B3 contribue au maintien des muqueuses saines, dont celle de l'intestin. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 37 : Composition et domaine d'utilisation de Erygphilus® ATB

ERGYPHILUS® ATB est composé de vitamine B3 dosée à 1,2mg et de 3 souches probiotiques dosées à 7 milliards d'UFC ($7 \cdot 10^9$) par gélule : (143)

- *Lactobacillus plantarum* LMG P-21021, dosé à 3 milliards d'UFC ($3 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, dosé à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$)
- *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, dosé à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$)

Soit, pour 3 gélules : 3,6 mg de vitamine B3 (22,5% des VNR) et 21 milliards d'UFC ($21 \cdot 10^9$) de souches probiotiques au total.

Conseils d'utilisation : 2 à 3 gélules par jour. À prendre à distance de l'antibiotique (2h minimum).

Conservation : Maintien au frais (+4°C) pour assurer la conservation et la qualité du produit. (143)

Lactobacillus plantarum LMG P-21021 est également présent dans ERGYPHILUS® Confort.

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103 est présent dans tous les produits de la gamme ERGYPHILUS®.

Lactobacillus acidophilus DSM 21717 est également présent dans ERGYPHILUS® Confort, ERGYPHILUS® Plus et ERGYPHILUS® Intima.

Preuves d'efficacité :

Pour rappel, « l'utilisation d'antibiotiques est associée à une variété d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants sont gastro-intestinaux, comme les **nausées** et la **diarrhée**. La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) survient lorsque l'antibiotique perturbe l'écologie du microbiote intestinal, **en modifiant la diversité et le nombre de bactéries** dans l'intestin. Ces changements peuvent affecter la capacité du microbiote résident à résister à l'invasion de micro-organismes pathogènes ou à la prolifération d'espèces pathogènes opportunistes présentes de manière endogène dans le microbiote. Même après la récupération de la numération bactérienne totale, il peut y avoir des effets durables sur l'équilibre du microbiote intestinal et par conséquent sur la sensibilité du patient aux infections et à d'autres maladies. Par conséquent, la DAA peut entraîner une hospitalisation prolongée, une augmentation des coûts des soins de santé et d'autres complications. La diarrhée est le plus souvent associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre ».(144)

Dans les **antibiotiques associés à un risque élevé de DAA**, on retrouve notamment l'amoxicilline, les bêta-lactamines, les pénicillines à large spectre, les céphalosporines et la clindamycine.(144)

Après avoir analysé toutes les données récoltées par différentes études, les auteurs du « guide pratique pour les probiotiques appliqués au cas de la diarrhée associée aux antibiotiques aux Pays-Bas » publié en 2018 ont remarqué que « dans l'ensemble, les probiotiques étaient associés à une incidence plus faible de diarrhée associée aux antibiotiques ».(144)

Les probiotiques sont de plus en plus utilisés pour la prévention et le traitement de la diarrhée chez les enfants que chez les adultes.(145)

Dans le *Journal of Clinical Gastroenterology* de 2015, des chercheurs ont examiné les essais contrôlés randomisés, les méta-analyses et les lignes directrices relatives aux **diarrhées associées aux antibiotiques** (DAA). Des méta-analyses ont été trouvées, rapportant « une **efficacité variable** des probiotiques dans la prévention de la diarrhée, en fonction du **contexte**, de **l'âge** du patient et des **antibiotiques**. » Les souches les plus efficaces (et qui ont de plus les preuves les plus solides) étaient **LGG** et **S. boulardii**.(145)

Le « guide pratique pour les probiotiques appliqués au cas de la diarrhée associée aux antibiotiques aux Pays-Bas » explique que **la souche Lactobacillus rhamnosus GG est la plus efficace**.(144)

Les auteurs de ce guide ont identifié la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG comme « répondant aux critères de recommandation » : avec une **dose journalière minimale de 2.10⁹ UFC**. Ils lui ont attribué une « recommandation trois étoiles », car elle est associée à une réduction significative de l'incidence de la DAA chez au moins trois de leurs études sélectionnées.(144)

Concernant le produit ERGYPHILUS® ATB, chacune de ses trois souches (*Lactobacillus plantarum* LMG P-21021, *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 et *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717) a fait l'objet d'études. Cependant, aucune des études réalisées sur ces souches ne portaient sur la prévention et le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques.

Nous n'avons pas trouvé d'études associant ces trois souches probiotiques dans la prévention et le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques.

Il aurait été intéressant de réaliser des études *in vivo* chez l'animal et clinique chez l'homme, utilisant l'association des trois souches probiotiques contenues dans ERGYPHILUS® ATB pour évaluer leur

efficacité dans la prévention et/ou le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques. De plus, du fait de l'absence d'étude, nous ne pouvons pas recommander de schéma posologique et de durée d'utilisation précise.

« L'efficacité des probiotiques dans la prévention de la DAA dépend également de la dose. Un apport quotidien d'au moins 5.10^9 UFC est associé à une efficacité significative pour la DAA et il a été démontré qu'une dose plus élevée de probiotiques est liée à une plus grande efficacité. »(144)

Au vu de ce constat, nous pouvons dire qu'une gélule de ERGYPHILUS® ATB apporte la dose journalière minimale en LGG recommandée (2.10^9 UFC), et est dosée à plus de 5.10^9 UFC de souches probiotiques (7.10^9 UFC). La posologie d'une gélule par jour devrait donc suffire.

Une autre problématique peut être soulevée : les souches probiotiques utilisées dans ERGYPHILUS® ATB étant des bactéries, nous pouvons nous poser la question de leur survie face à tel ou tel antibiotique. En effet, si les souches probiotiques utilisées sont directement détruites par le traitement antibiotique, il n'y aurait pas d'intérêt à associer ces souches.

L'efficacité des probiotiques varie selon les groupes d'âge et est influencée par **le type d'antibiotique administré et la durée du traitement.**(144)

Pour finir, d'après les recommandations du *Journal of Clinical Gastroenterology*, nous pouvons dire que ERGYPHILUS® ATB (contenant la souche LGG), nous mène à penser que ce produit pourrait s'avérer intéressant dans la **prévention et le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques.**

Dans tous les cas, « les probiotiques peuvent être plus efficaces **lorsqu'ils sont administrés pendant toute la période de sensibilité** ». En effet, il a été prouvé que « les probiotiques étaient significativement plus efficaces pour réduire le risque d'infection à *Clostridium difficile* lorsqu'ils étaient administrés plus près de la première dose d'antibiotique, et des considérations similaires pourraient être appliquées à l'utilisation de probiotiques pour prévenir la DAA. »(144)

f) Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si toutes les souches probiotiques utilisées dans les produits de la gamme ERGYPHILUS® sont inscrites à la liste QPS.

Les souches probiotiques suivantes sont bien **inscrites à la liste QPS** (123) :

- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Bifidobacterium longum*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Lactobacillus fermentum*

La souche *Bifidobacterium infantis* n'est pas inscrite en tant que telle à la liste QPS (123) car son nom complet est *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* et *Bifidobacterium longum* est bien **inscrite à la liste QPS.**

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON*
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	NC
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	NON
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	NON*
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	OUI*
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	NON*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI*
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	OUI
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON*
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON*
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI*
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 38 : Evaluation des probiotiques du laboratoire Nutergia

*à l'exception de certains produits.

4. Probiotiques commercialisés par le laboratoire Mayoly Spindler

Les souches probiotiques utilisées dans **Probiolog® FORT** et dans **Probiolog® ATB** ont fait l'objet d'une technologie unique et brevetée de préservation des souches microbiotiques : la **matrice gastro-résistante** (Probio-Tec AB-cap-1, composé de polysaccharides).

Elle permet de protéger les souches microbiotiques lors du passage dans le milieu acide de l'estomac. En effet, elle assure la survie des bactéries lors de leur passage dans l'estomac, même après digestion de l'enveloppe de la gélule par les sucs acides de l'estomac. Enfin, les souches microbiotiques sont délivrées vivantes dans l'intestin grêle et le côlon, là où elles peuvent agir.

Dans l'estomac la capsule est dissoute par les sucs gastriques. Les polysaccharides dans la poudre sont réhydratés et forment un **gel insoluble à pH acide** pour protéger les bactéries du milieu extérieur.

Dans l'intestin grêle, **le gel se dissout lorsque le pH augmente** dans la partie haute de l'intestin grêle et les souches microbiotiques sont libérées dans un état biologiquement actif.

Une étude *in vitro* réalisée en interne par Mayoly Spindler a permis de prouver que cette matrice gastro-résistante permet **73% de survie** des bactéries après 1 heure à pH = 1,7.

Les souches probiotiques utilisées dans **Probiolog® TRANSIT** et dans **Probiolog® DIA** ont fait l'objet d'une technologie unique et brevetée de préservation des souches microbiotiques : la **micro-encapsulation**. C'est un procédé (Microbac®) par lequel on enferme un produit dans une membrane qui isole et protège le contenu du milieu extérieur, assurant ainsi la survie de la souche microbiotique lors du passage dans l'estomac. Elle est ainsi délivrée vivante dans l'intestin grêle et le côlon là où elle peut agir.

Une étude a permis de prouver que la micro-encapsulation permet au moins **90% de survie** des souches microbiotiques après le passage dans l'estomac et le duodénum.(146)

a) PROBIOLOG® FORT


Probiolog® FORT	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON OUI OUI NON NON OUI NON

Tableau 39 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Fort

PROBIOLOG® FORT est composé de 2 souches probiotiques dosées à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$) par gélule :

- *Bifidobacterium lactis* BB-12
- *Lactobacillus acidophilus* LA-5

Conseils d'utilisation : 1 gélule par jour à avaler avec un verre d'eau au moment d'un repas.

Durée de complémentation : 30 jours.

Conservation : Le flacon aluminium muni d'un bouchon spécialement adapté pour limiter les échanges gazeux avec l'extérieur, garantit une conservation optimale à température ambiante. À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(147)

Preuves d'efficacité :

Un essai multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, a été mené en 2013 chez 343 adultes à qui on a prescrit un traitement antibiotique oral de sept jours (céfadroxil ou amoxicilline), pour une indication documentée, afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'une formulation probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium* BB-12 dans la **prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques** (DAA). (148)

L'efficacité de l'association des souches probiotiques *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ($2 \cdot 10^9$ UFC/j) et *Bifidobacterium lactis* BB-12 ($2 \cdot 10^9$ UFC/j), soit une dose de **$4 \cdot 10^9$ UFC** par jour **durant 14 jours** (7 jours

concomitants avec un traitement antibiotique et 7 jours après) dans la prévention de l'AAD a été évaluée. Les résultats suivants ont été obtenus :

- **L'incidence de la DAA** dans le groupe probiotique était de 10,8% contre 15,6% dans le groupe placebo (différence statistiquement **non significative**).
- La **durée de la diarrhée** dans le groupe probiotique était de 2 jours avec un intervalle interquartile de 1 à 3 jours et était **significativement inférieure** à celle du groupe placebo qui était de 4 jours avec un intervalle interquartile de 3 à 5,5 jours.
- **L'incidence de diarrhée sévère** (selles aqueuses) était de 96% dans le groupe placebo (25 sur 26) contre 31,6% (6 sur 19) dans le groupe probiotique (différence statistiquement **significative**).

Les chercheurs ont donc conclu que « l'administration prophylactique de la formulation probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium* BB-12, n'a pas réduit efficacement l'incidence de l'AAD chez les adultes. Cependant, par rapport au placebo, **la durée de la diarrhée dans le groupe probiotique a été significativement réduite**. Sa tolérabilité et son profil de sécurité étaient bons.(148)

De nombreuses autres études ont été réalisées sur l'association des deux souches *Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium lactis* BB-12.

A titre d'exemple voici quelques résultats obtenus par ces études :

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo visant à étudier les effets des probiotiques sur le contrôle glycémique, le profil lipidique, l'inflammation, le stress oxydatif et les acides gras à chaîne courte dans le diabète de type 2 (DT2) a été réalisée. La consommation quotidiennement de lait fermenté contenant *Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 (dosé à 10^9 UFC pour chaque souche) pendant 6 semaines a permis **d'améliorer le contrôle glycémique** chez les sujets DT2. (149)

Une autre étude réalisée sur des patients atteints de colite ulcéreuse a montré que les deux probiotiques peuvent **déclencher la réponse immunitaire pro et anti-inflammatoire**. L'augmentation de l'IL-10 et de TGF- β par *B. lactis* pourrait être la raison de la réduction du TNF- α et de l'IFN- γ . (150)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans PROBIOLOG® FORT :

De nombreuses études ont été réalisées sur les deux souches probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium lactis* BB-12) associées dans PROBIOLOG® FORT.

Au vu des résultats obtenus, son utilisation semblerait intéressante dans la **prévention et/ou le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques**.

Cependant, pour obtenir la même efficacité observée dans l'étude, il serait préférable d'utiliser en pratique la même dose (**$4 \cdot 10^9$ UFC/jour**) et la même durée de complémentation (minimum **14 jours**) que dans l'étude. Nous pouvons donc nous poser la question de pourquoi le laboratoire Mayoly Spindler ne préconise que la prise d'une gélule par jour, ce qui semblerait insuffisant. Il est également essentiel de débiter la complémentation par des probiotiques dès le début de l'antibiothérapie.

b) PROBIOLOG® ATB


Probiolog® ATB	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON OUI OUI NON NON OUI NON

Tableau 40 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® ATB

PROBIOLOG® ATB est composé de 2 souches probiotiques dosées à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$) par gélule : (151)

- *Bifidobacterium lactis* BB-12
- *Lactobacillus acidophilus* LA-5

Conseils d'utilisation : 1 gélule par jour à avaler avec un verre d'eau au moment d'un repas. Prendre à distance de la prise d'antibiotiques (au moins 2 h après).(152)

Durée de complémentation : 10 jours.

Conservation : Le flacon aluminium muni d'un bouchon spécialement adapté pour limiter les échanges gazeux avec l'extérieur, garantit une conservation optimale à température ambiante. À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(151)

Preuves d'efficacité :

La composition en souches probiotiques dans PROBIOLOG® ATB étant exactement la même que celle dans PROBIOLOG® FORT, se référer au paragraphe portant sur PROBIOLOG® FORT.

L'utilisation de PROBIOLOG® ATB semblerait intéressante dans la **prévention et/ou le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques.**

c) PROBIOLOG® TRANSIT


Probiolog® TRANSIT	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI OUI NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « L'inuline de chicorée contribue à une fonction intestinale normale en accroissant la fréquence des selles pour une ingestion de 12 g par jour ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON OUI NON NON NON NON

Tableau 41 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Transit

PROBIOLOG® TRANSIT est composé d'inuline de chicorée (une fibre) à 6g et d'une souche probiotique microencapsulée dosée à 1 milliard d'UFC (1.10^9) par sachet :

- *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BS01

Conseils d'utilisation : 1 sachet 2 fois par jour à diluer dans un verre d'eau froide ou à température ambiante ou à mélanger dans l'alimentation (yaourt nature, fromage blanc...).

Durée de complémentation : 15 jours.

Conservation : À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(153)

Preuves d'efficacité :

Rappel : Les **troubles d'évacuation et les selles dures** sont courants dans les pays industrialisés, affectant en moyenne 12% à 17% de la population adulte en bonne santé à tout âge.(154)

Une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo réalisée chez des volontaires sains présentant des troubles d'évacuation et des selles dures a été réalisée pour évaluer l'efficacité de 2 mélanges de probiotiques différents, soit un mélange de *Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P-21021) et de *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) ou de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BS01 (LMG P-21384), dans la prise en charge des troubles d'évacuation et de l'inconfort intestinal.

L'étude a été réalisée sur une période de 5 ans (2003 à 2008) et a porté sur 300 volontaires sains (151 hommes et 149 femmes ; âgés de 24 à 71 ans) avec des troubles d'évacuation et des selles dures. Le groupe C, composé de 110 sujets, a reçu *B. animalis* subsp. *lactis* BS01 (**5.10⁹ UFC/ j**) pendant **30 jours**.

Les résultats ont prouvé que les sujets traités par *B. animalis* subsp. *lactis* BS01 ont eu une **amélioration significative du nombre de selles** hebdomadaires et des principaux troubles associés aux évacuations, en particulier la **consistance des selles** et la **facilité d'expulsion**. De plus, Les éléments d'inconfort tels que les ballonnements abdominaux et les démangeaisons anales, les brûlures ou la douleur ont également enregistré une amélioration significative dans les groupes recevant des probiotiques.(154)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans PROBIOLOG® TRANSIT :

Au vu de l'étude clinique réalisée, l'utilisation de la souche *B. animalis* subsp. *lactis* BS01 pourrait s'avérer intéressante dans la prise en charge de la **constipation**.

Cependant, il est essentiel de respecter l'apport d'une quantité efficace de souches probiotiques ainsi que la durée de complémentation nécessaire pour obtenir des effets bénéfiques.

Nous pouvons donc remarquer que la dose de *B. animalis* subsp. *lactis* BS01 dans PROBIOLOG® TRANSIT semble insuffisante : 2.10⁹ UFC/j avec une prise de 2 sachets par jour, versus **5.10⁹ UFC/ j utilisé dans l'étude clinique**. De plus, la durée de complémentation conseillée pour PROBIOLOG® TRANSIT (15 jours) semblerait insuffisante pour obtenir les mêmes résultats que dans l'étude clinique (complémentation de **30 jours**).

Pour conclure, nous pouvons dire que PROBIOLOG® TRANSIT pourrait s'avérer intéressant dans la prise en charge de la constipation seulement si la bonne dose et la bonne durée sont respectées.

d) PROBIOLOG® FLORVIS

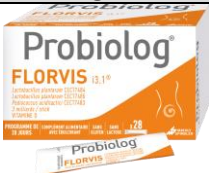
Probiolog® FLORVIS	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 42 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Florvis

PROBIOLOG® FLORVIS est composé de vitamine D dosée à 10µg (400 UI) et de 3 souches probiotiques dosées à 3 milliards d'UFC ($3 \cdot 10^9$) par stick orodispersible :

- *Lactobacillus plantarum* CECT7484
- *Lactobacillus plantarum* CECT7485
- *Pediococcus acidilactici* CECT7483

Conseils d'utilisation : 1 stick par jour à laisser fondre dans la bouche pour une prise rapide et sans eau ou à diluer dans un verre d'eau tempérée ou froide, ou dans l'alimentation (yaourt nature, fromage blanc nature...).

Durée de complémentation : 3 semaines minimum, 6 semaines conseillées. Renouvelable.

Conservation : À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(155)

Preuves d'efficacité :

Le laboratoire Mayoly Spindler dit avoir utilisé des souches recommandées par la WGO (*World Gastroenterology Organisation*).

En effet, le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017, recommande l'utilisation de :

Pediococcus acidilactici CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 et *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 dans le traitement du **syndrome de l'intestin irritable** à une dose de 3 à $6 \cdot 10^9$ UFC/j avec un niveau d'évidence égal à 3.(90)

Une étude clinique d'intervention multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo avec trois bras parallèles a été conçue afin de déterminer les effets liés à la dose d'une nouvelle combinaison probiotique, **I.31** (composée de deux *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 et CECT7485) et un *Pediococcus acidilactici* (CECT7483)), sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (SCI).(156)

Un total de 84 patients (53 femmes et 31 hommes âgés de 20 à 70 ans) atteints de SCI et de diarrhée, selon les critères de Rome-III, ont été répartis au hasard en trois groupes pour recevoir une capsule par jour **pendant 6 semaines** contenant soit la combinaison probiotique I.31 à dose élevée (1 à $3 \cdot 10^{10}$ UFC/capsule), soit I.31 à faible dose (3 à $6 \cdot 10^9$ UFC/capsule) soit le placebo.

- Les patients ont rempli le questionnaire IBSQoL (= IBS-quality of life) qui mesure l'amélioration de la qualité de vie chez les patients souffrant de SCI. Pendant le traitement (à S3 et à S6), l'IBS-QoL a augmenté dans tous les groupes, mais **cette augmentation était significativement plus importante chez les patients traités par I.31** que chez ceux recevant le placebo.
- Les patients ont rempli le questionnaire VSI (*Visceral Sensitivity Index* ou Indice de Sensibilité Viscérale en français) qui est utilisée pour évaluer l'anxiété liée aux symptômes gastro-intestinaux. **L'anxiété spécifique à l'intestin a été améliorée significativement** après 6 semaines de traitement chez les patients traités avec des probiotiques

- Les patients ont rempli questionnaire global de soulagement des symptômes. Cependant, **aucun changement significatif** concernant le soulagement des symptômes n'a été montré entre les groupes. Il était un peu plus élevé dans les deux groupes de traitement (42% dans le groupe à dose élevée, 32% dans le groupe à faible dose) que dans le groupe placebo (25%).

Les chercheurs concluent que cette combinaison de trois souches probiotiques différentes **permet d'améliorer la qualité de vie** des patients atteints du **SCI** et de **diarrhée**.(156)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans PROBIOLOG® FLORVIS :

La dose de souches probiotiques contenues dans PROBIOLOG® FLORVIS est suffisante pour obtenir des résultats similaires à l'étude (correspond à la dose administrée au groupe « I.31 à faible dose »). 3 semaines de complémentation peuvent suffire pour avoir un début d'amélioration de la qualité de vie. En revanche, nous conseillons de favoriser une complémentation de 6 semaines, afin d'avoir en plus de l'amélioration de la qualité de vie, une amélioration de l'anxiété liée aux symptômes gastro-intestinaux.

e) PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson


Probiolog® DIA Enfant-nourrisson	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 43 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® DIA Enfant-nourrisson

PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson est composé d'une souche probiotique microencapsulée dosée à 1 milliards d'UFC (1.10⁹) par stick :

- *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103)

Spécifiquement destiné à l'enfant et au nourrisson **à partir de la diversification alimentaire (entre 4 et 6 mois)** et en complément d'une solution de réhydratation orale.

Conseils d'utilisation : 1 stick 2 fois par jour à diluer dans un liquide froid ou tiède dans l'alimentation (jus de fruits, yaourt, lait, compote, fromage frais...).

Durée de complémentation : 5 jours.

Conservation : À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(157)

Preuves d'efficacité :

Le LGG est l'une des souches bactériennes recommandées par la Société Européenne de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN) dans le cadre de la **prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'enfant**, en complément d'une solution de Réhydratation Orale (SRO) (faible qualité des preuves, forte recommandation).(158) La dose recommandée doit être **≥10¹⁰ UFC/jour (généralement 5 à 7 jours)**.

Pour rappel, les interventions efficaces concernant la prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'enfant comprennent l'administration de probiotiques spécifiques tels que *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Saccharomyces boulardii*. (159)

Une revue systématique avec méta-analyse a permis de prouver que *Lactobacillus rhamnosus* GG pouvait être utilisé dans la **prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant** et l'adulte.

Le traitement par LGG a **réduit le risque de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)** chez les patients traités par antibiotiques de 22,4% à 12,3%. La différence était **significative** chez les enfants uniquement. Chez les adultes, la différence n'était pas significative, sauf dans un sous-ensemble de patients recevant des antibiotiques dans le cadre du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*.(160)

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés par placebo a prouvé que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG par rapport à un placebo a le potentiel de **réduire l'incidence de l'otite moyenne aiguë (OMA), des infections des voies respiratoires supérieures et de l'utilisation d'antibiotiques** chez les enfants.(141)

Une autre méta-analyse a prouvé que l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG augmente modérément le succès du traitement chez les enfants souffrant de **troubles gastro-intestinaux fonctionnels liés à des douleurs abdominales**, en particulier chez les enfants atteints du SCI.(161)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans PROBIOLOG® DIA :

La dose en souches probiotiques contenues dans PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson (2.10⁹ UFC/j pendant 5 jours) semble insuffisante pour avoir une efficacité dans le cadre de la prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'enfant au vu des recommandations : **≥10¹⁰ UFC/jour pendant 5 à 7 jours**.

Néanmoins, nous pouvons imaginer que la prise de PROBIOLOG® DIA pourrait avoir un intérêt dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques, dans la prise en charge des gastro-entérites chez l'enfant et des troubles gastro-intestinaux fonctionnels liés à des douleurs abdominales mais aussi, dans la prévention des infections des voies respiratoires supérieures et des OMA.

f) PROBIOLOG® DERMA

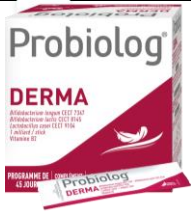
Probiolog® DERMA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine B2 contribue au maintien d'une peau normale ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	OUI
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 44 : Composition et domaine d'utilisation de Probiolog® Derma

PROBIOLOG® DERMA est composé de vitamine B2 dosée à 0,42mg et de 3 souches probiotiques dosées à 1 milliards d'UFC (1.10⁹) par stick :

- *Bifidobacterium longum* CECT 7347
- *Bifidobacterium lactis* CECT 8145
- *Lactobacillus casei* CECT 9104

Conseils d'utilisation : Destiné à **l'adulte et à l'enfant à partir de 4 ans**. 1 stick par jour au moment des repas, de préférence le matin. La poudre est à dissoudre dans un verre d'eau froide ou à température ambiante ou à mélanger dans l'alimentation (yaourt nature, fromage blanc nature...).

Durée de complémentation : 45 jours minimum, 3 mois conseillés. A renouveler si nécessaire.

Conservation : À conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Précautions d'emploi : Déconseillé chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. À éviter au cours de l'allaitement.(162)

Preuves d'efficacité :

Pour rappel, la dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique récurrente caractérisée par un prurit intense, une inflammation et une perturbation de la barrière cutanée. La prévalence de la DA est d'environ 3% à 10% chez les adultes et **jusqu'à 20% chez les enfants** dans le monde. Les premiers symptômes se développent généralement pendant l'enfance et environ 50% des cas sont diagnostiqués au cours de la première année de vie. La dermatite atopique réduit considérablement la qualité de vie des patients et de leurs familles.(163)

« Au cours des dernières années, de nombreux auteurs ont suggéré une association entre une **perturbation de la fonction de la barrière intestinale et l'origine de la dermatite atopique (DA)**, médiée par une activation immunologique conduisant à une inflammation dominante de type 2. À cet égard, la microflore intestinale peut jouer un important rôle immunomodulateur dans le développement de la tolérance immunitaire normale.

Récemment, une analyse du microbiote intestinal de patients atteints de DA a montré un changement de composition intraspécifique chez *Faecalibacterium prausnitzii* qui réduit le nombre de producteurs de butyrate et de propionate. Le butyrate et le propionate sont des acides gras à chaîne courte, produits microbiens ayant un rôle anti-inflammatoire. De plus, le butyrate s'est avéré être un acteur clé dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Par conséquent, **des niveaux réduits dans le microbiote des producteurs de butyrate et de propionate peuvent entraîner un état pro-inflammatoire dans l'intestin et une perte d'intégrité de la barrière**. Toutes ces données indiquent le rôle potentiel des probiotiques en tant qu'acteurs de la récupération du microbiote, et par conséquent en tant que compléments nutritionnels potentiels dans le traitement de la DA ».(163)

Un essai clinique d'intervention randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur 50 enfants (âgés de 4 à 17 ans) atteints de dermatite atopique modérée, traités avec un mélange de probiotiques ou un placebo pendant **12 semaines** a révélé que **le SCORAD et l'utilisation de stéroïdes topiques ont diminué de manière significative** dans le groupe probiotique par rapport au groupe placebo.(163)

L'indice SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) est une échelle de gravité (entre 0 et 103) de la dermatite atopique. C'est le score le plus utilisé en Europe. Les paramètres pris en compte dans ce score sont : la nature des régions touchées, l'intensité des manifestations de la maladie et les symptômes subjectifs rapportés par le patient (démangeaisons/insomnie).(164)

Ainsi, une dermatite atopique sera caractérisée de :

- **Légère** : si SCORAD < 25
- **Modérée** : si SCORAD est compris entre 25 et 50
- **Sévère** : si SCORAD > 50 (164)

Après 12 semaines de prise d'une gélule quotidienne contenant **1.10⁹ UFC** d'un mélange de 3 souches probiotiques, dans un rapport (1 : 1 : 1) : ***Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 et *Lactobacillus casei* CECT 9104**, il a été observé : (163)

- Une **réduction moyenne de l'indice SCORAD supérieure dans le groupe probiotique** de 19,2 points à celle du groupe témoin. Cette variation moyenne est significative : -83% dans le groupe probiotique versus -24% dans le groupe placebo.
- Une **réduction significative de l'utilisation de stéroïdes topiques pour traiter les poussées dans le groupe probiotique** (161 sur 2084 jours-patients [7,7%]) par rapport au groupe témoin (220 sur 2032 jours-patients [10,8%]).

En termes de résultats, cette étude a également montré que :

- 96% patients du groupe probiotique et 46% du groupe placebo ont amélioré l'indice SCORAD.
- Au fil du temps après le début du traitement, les différences entre les groupes augmentaient, avec de **meilleures améliorations dans le groupe probiotique** pour le SCORAD total, l'intensité de l'eczéma et la propagation de l'eczéma mais pas pour les symptômes subjectifs.

Pour information, ces trois souches ont été **sélectionnées** et **associées** pour plusieurs raisons :

- Les essais cliniques antérieurs sur la DA avec des probiotiques ont obtenu de meilleurs résultats avec des **produits mixtes**.
- La souche *B. lactis* CECT 8145 a précédemment montré des **propriétés antioxydantes** dans le modèle de *Caenorhabditis elegans*.
- La souche *B. longum* CECT 7347 a un profil **anti-inflammatoire**, précédemment démontré à la fois dans des études précliniques et cliniques et il module le microbiote intestinal.
- La souche *L. casei* CECT 9104 a une activité *in vitro* contre certains pathogènes intestinaux.

Les chercheurs ont conclu que « le mélange de probiotiques s'est avéré efficace pour **réduire l'indice SCORAD** et **réduire l'utilisation de stéroïdes topiques** chez les patients atteints de dermatite atopique modérée ».(163)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans PROBIOLOG® DERMA :

Au vu des résultats obtenus par cette étude nous pouvons conseiller l'utilisation des 3 souches contenues dans PROBIOLOG® DERMA dans la **prise en charge de la dermatite atopique** (particulièrement chez l'enfant) et dans la prévention des poussées de dermatite atopique.

La dose utilisée dans PROBIOLOG® DERMA est équivalente à celle utilisée dans l'étude clinique (**1.10⁹ UFC**).

Cependant, la durée de complémentation conseillée « 45 jours minimum » risque d'être trop courte pour avoir des effets bénéfique équivalents à ceux obtenus dans l'étude. Nous conseillons donc de bien faire une **complémentation de 12 semaines** (3 mois).

En sachant que la dermatite atopique se développe à **partir de l'âge de trois mois** et que **la majorité des dermatites atopiques disparaissent au cours de l'enfance (50% avant 5 ans)**, (165) il est intéressant et regrettable de remarquer que PROBIOLOG® DERMA n'est destiné qu'à l'adulte et à l'enfant à partir de 4 ans.

Cependant, 10 à 15% des cas de dermatite atopique persistent jusqu'à l'âge adulte.(165)

g) Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si toutes les souches probiotiques utilisées dans les produits de la gamme PROBIOLOG® sont inscrites à la liste QPS.

Les souches probiotiques suivantes sont bien **inscrites à la liste QPS** (123) :

- *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Pediococcus acidilactici*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus casei*

La souche *Bifidobacterium lactis* n'est pas inscrite en tant que telle à la liste QPS (123) car son nom complet est *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* et *Bifidobacterium animalis* est bien **inscrite à la liste QPS**.

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON*
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	NC
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	NC
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	NON*
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI*
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	NON
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	NON*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NON
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI

RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 45 : Evaluation des probiotiques du laboratoire Mayoly Spindler

*à l'exception de certains produits.

5. Probiotiques commercialisés par le laboratoire Biocodex

a) ULTRA-LEVURE®


ULTRA-LEVURE®	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON OUI OUI NON NON NON NON

Tableau 46 : Composition et domaine d'utilisation d'Ultra-Levure®

Les produits ULTRA-LEVURE® quel que soit leur dosage sont des **médicaments**.

- **ULTRA-LEVURE® 50 mg** est composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dosée à 50 mg pour une gélule.(166)

Posologie : Réservé à l'adulte et à l'enfant **de plus de 6 ans. 4 gélules par jour**, en deux prises.

Mode d'administration : Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

- **ULTRA-LEVURE® 100 mg** est composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dosée à 100 mg pour un sachet.(167)

Posologie : Réservé à l'adulte et à l'enfant **de plus de 2 ans. 2 sachets par jour**, en deux prises ;

Mode d'administration : Mélanger le contenu du sachet dans un verre d'eau.

- ULTRA-LEVURE® 200 mg est composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dosée à 200 mg pour une gélule.(168)

Posologie : Réservé à l'adulte et à l'enfant **de plus de 6 ans. 1 gélule par jour.**

Mode d'administration : Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Les informations ci-dessous sont issues des RCP des trois dosages (50, 100 et 200 mg) de ULTRA-LEVURE®.(166–168)

Indications thérapeutiques :

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients porteurs d'un cathéter veineux central, dans un état critique ou immunodéficients en raison du risque de fongémie.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, **il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.**

Propriétés pharmacodynamiques :

Flore de substitution. L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés.

Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration orale répétée, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 transite vivant dans le tube digestif **sans le coloniser**. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 disparaît rapidement des selles, 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

Conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

La **lyophilisation** de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Preuves d'efficacité :

La souche *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 a fait l'objet de nombreuses études.

Une Etude prospective contrôlée randomisée a analysé les effets du probiotique *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SB), de l'antibiotique Amoxicilline-Clavulanate (AC) et de l'association des deux (SB+AC) sur le microbiote et sur les symptômes de l'homme en bonne santé.

Les sujets sains ont été randomisés dans l'un des 4 groupes d'étude : SB pendant 14 jours (500mg 2 fois par jour), AC pendant 7 jours (875/125 mg 2 fois par jour), SB plus AC (au même schéma que pour chaque composant administré seul) ou groupe témoin (pas de traitement).

Les résultats suivants ont été obtenus :

- Les sujets traités par SB + AC ont eu **moins d'événements indésirables** et ont **mieux toléré** le schéma de l'étude que ceux recevant l'AC seul.

Les sujets témoins avaient un microbiote stable tout au long de la période d'étude.

Des modifications significatives du microbiote ont été notées dans le groupe AC seul au cours du traitement antibiotique : une prévalence réduite du genre *Roseburia* et des augmentations d'*Escherichia*, *Parabacteroides* et *Enterobacter*. Les altérations du microbiote sont revenues à la valeur initiale, mais n'ont pas encore été complètement restaurées 2 semaines après l'antibiothérapie.

Aucun changement significatif dans les genres bactériens n'a été noté dans le groupe SB seul.

- L'ajout de SB à AC a conduit à des **changements de microbiote moins prononcés**, notamment une prolifération moindre d'*Escherichia* et une **réduction des scores de diarrhée associée aux antibiotiques**.(169)

Une autre étude a été réalisée sur trois groupes de femmes traitées pour une vaginose bactérienne avec ciprofloxacine + métronidazole. Le groupe A n'a reçu que les antibiotiques, tandis que le groupe A/Sb a reçu un traitement concomitant par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et le groupe A_Sb a reçu une prophylaxie par *S. boulardii* après le traitement antibiotique de 14 jours.

Les résultats ont prouvé que la prophylaxie Sb a nettement **réduit les effets des antibiotiques** et **amélioré les taux de guérison**. Ces effets des antibiotiques sur le microbiote ont été durables, puisque la récupération globale de la masse microbienne, la diversité bactérienne et les concentrations étaient toujours inférieures aux valeurs pré-antibiotiques 4 mois après la fin du traitement antibiotique.(170)

Une méta-analyse a confirmé que *S. boulardii* est efficace pour **réduire le risque de diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants et les adultes**, en observant les résultats suivants :

- L'administration de *S. boulardii* a réduit le risque de diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients traités par antibiotiques de 18,7% à 8,5%.
- Chez les enfants, *S. boulardii* a réduit le risque de 20,9% à 8,8%.
- Chez les adultes, de 17,4% à 8,2%.
- De plus, *S. boulardii* a **réduit le risque de diarrhée associée à *Clostridium difficile***.(171)

Une autre revue systématique et méta-analyse portant sur l'efficacité de *S. boulardii* dans le traitement de la diarrhée infectieuse aiguë montre qu'il existe des preuves solides que ce probiotique a un bénéfice cliniquement significatif :

- *S. boulardii* a réduit significativement la durée de la diarrhée environ 24 h et celle de l'hospitalisation environ 20 h.

- *S. boulardii* a raccourci la phase initiale des selles aqueuses
- Le nombre moyen de selles a commencé à diminuer au jour 2 et une réduction significative a été rapportée aux jours 3 et 4.(172)

De nombreuses autres études ont montré des résultats similaires, confirmant l'efficacité de la souche probiotique *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dans :

- La prévention et le traitement de la **diarrhée associée aux antibiotiques** chez les nourrissons, les enfants et les adultes,
- La prévention du risque de **diarrhée associée à *Clostridium difficile***.
- Le traitement de la **diarrhée aiguë** (gastro-entérite aiguë) chez les nourrissons (en complément des SRO), les enfants et les adultes
- La prévention de la **diarrhée du voyageur**. (173–182)

Des données indiquent également une efficacité accrue si *S. boulardii* est administré dans les 48 premières heures suivant le début de la diarrhée.(176)

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans ULTRA-LEVURE® :

Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017, recommande l'utilisation de ***Saccharomyces boulardii* CNCM I-745**. (90)

Chez l'adulte dans :

- Le **traitement de la diarrhée aiguë** chez les adultes à une dose de 5.10^9 UFC/capsule ou 250 mg 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 2.
- La **prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques** à une dose de 5.10^9 UFC/capsule ou 250 mg 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 1.
- La **prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*** (ou prévention de la rechute) à une dose de 5.10^9 UFC/capsule ou 250 mg 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 3.
- La **thérapie adjuvante pour l'éradication de *H. pylori*** à une dose de 5.10^9 UFC/capsule ou 250 mg 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 1.
- L'amélioration du score de la qualité de vie dans le **syndrome de l'intestin irritable** à une dose de 5.10^9 UFC/capsule ou 250 mg 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 2.(90)

Chez l'enfant dans :

- Le **traitement de la gastroentérite aiguë** chez l'enfant à une dose de 250 à 750 mg par jour (généralement 5 à 7 jours) avec un niveau d'évidence égal à 1.
- La **prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques** chez l'enfant à une dose de 250 à 500 mg par jour avec un niveau d'évidence égal à 1.
- En association du traitement de **l'infection à *H. pylori*** à une dose de 500mg (en deux doses pendant 2 à 4 semaines) avec un niveau d'évidence égal à 2.(90)

Au vu de toutes les études réalisées sur *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et de toutes les recommandations émises ci-dessus, nous ne pouvons que recommander l'utilisation d'ULTRA-LEVURE® dans ces indications, **à condition de respecter la dose efficace et la durée de traitement nécessaire**. Il est intéressant de remarquer que la posologie indiquée dans les RCP (200mg par jour) est inférieure à la posologie recommandée : généralement **250mg deux fois par jour**.

b) ULTRA-BABY®


ULTRA-BABY®	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 47 : Composition et domaine d'utilisation d'Ultra-Baby®

ULTRA-BABY® est une **denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales**.

ULTRA-BABY® est composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 à 2,5 milliards de levures (2,5.10⁹ UFC) par stick.(183)

ULTRA-BABY® est indiqué pour les besoins nutritionnels des enfants **dès la naissance, en cas de diarrhées aiguës, y compris lors de la prise d'antibiotiques**.

Conseils d'utilisation :

1 à 2 sticks par jour. Mélanger le contenu du stick dans une boisson ou un aliment adapté à l'enfant. En cas d'alimentation au biberon, laisser tiédir le biberon avant d'y verser le contenu du stick. ULTRA-BABY® peut être mélangé au soluté de réhydratation orale.

Précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser chez une personne porteuse d'un cathéter veineux central.
- Ne pas ouvrir les sticks dans l'environnement d'une personne porteuse d'un cathéter veineux central pour éviter une possible colonisation aérienne ou manuportée du cathéter.(183)

Preuves d'efficacité :

Se référer à la partie précédente portant sur ULTRA-LEVURE® et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

c) Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si la souche probiotique utilisée dans les produits ULTRA-LEVURE® et ULTRA-BABY® est inscrite à la liste QPS.

La souche probiotique *Saccharomyces boulardii* (*Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*) est bien **inscrite à la liste QPS** sous le nom *Saccharomyces cerevisiae*. (123)

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	NC
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	NON
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	OUI
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	OUI
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	OUI
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	OUI
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	NC
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NON
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	OUI
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
Réalisation d'études in vitro ou in vivo pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI

RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 48 : Evaluation des probiotiques Ultra-Levure®

d) SYMBIOSYS Alflorex®


SYMBIOSYS ALFLOREX	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON OUI NON NON NON NON

Tableau 49 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Alflorex®

SYMBIOSYS Alflorex® est un **dispositif médical** (classe IIb). Il est destiné à **réduire les symptômes du SII** : les ballonnements, les gaz, les douleurs abdominales, la diarrhée et la constipation.(184)

SYMBIOSYS Alflorex® est composé d'une souche probiotique dosée à 1 milliard (1.10⁹) d'UFC par gélule :(185)

- *Bifidobacterium infantis* 35624

« SYMBIOSYS Alflorex® pour le SII avec la souche *Bifidobacterium longum* 35624® a une efficacité prouvée dans la réduction des symptômes du syndrome de l'intestin irritable. La souche 35624® fait partie de la famille des bactéries transmises de la mère au bébé à la naissance et vivant naturellement dans l'intestin humain. Elle transite à travers le système digestif et atteint l'intestin en vie.

Démontrée dans des études cliniques, en atteignant l'intestin en vie, la souche 35624® va se fixer sur la paroi intestinale créant ainsi un film apaisant et protecteur. SYMBIOSYS Alflorex® pour le SII avec la

souche 35624® a été découvert et développé par PrecisionBioticcs, en partenariat avec des cliniciens d'APC Microbiome Ireland, l'un des centres mondiaux dans la recherche sur le microbiome ». (184)

« Il agit immédiatement et commence à adhérer à votre intestin où c'est nécessaire. Pendant les 2 premières semaines, il contribuera à remettre en place votre système intestinal. **L'atténuation des symptômes doit être observée après environ 1 à 2 semaines de prise régulière.** Dans de rares cas, il peut mettre plus d'un mois pour commencer à adhérer à votre intestin, éventuellement jusqu'à 2-3 mois. » (184)

Conseils d'utilisation :

Prendre **1 gélule par jour pendant au moins 4 semaines.** La prise peut se faire à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture. Avaler la gélule avec une quantité de liquide suffisante (exemple : un verre d'eau ou de lait, éviter les boissons acides telles que des jus).

Conservation : Conserver à une température inférieure à 25°C et dans un endroit sec. Ne pas conserver au réfrigérateur. (184)

Preuves d'efficacité :

Un essai clinique multicentrique à grande échelle sur des femmes atteintes du syndrome du côlon irritable (SCI) a été conçu pour confirmer l'efficacité de la bactérie probiotique *B. infantis* 35624. (186)

362 patients atteints de SCI en soins primaires, ont été randomisés pour recevoir un **placebo** ou un ***B. infantis* lyophilisé et encapsulé** à une dose de **1.10⁶, 1.10⁸ ou 1.10¹⁰**, UFC/mL pendant **4 semaines.** Les symptômes du SCI ont été surveillés quotidiennement et évalués sur une échelle de Likert en 6 points, la variable de résultat principal étant la douleur ou l'inconfort abdominal. Un score composite des symptômes, l'évaluation globale du sujet du soulagement des symptômes du SCI et des mesures de la qualité de vie (à l'aide de l'instrument IBS-QOL) ont également été enregistrés. Les résultats suivants ont été obtenus :

- *B. infantis* 35624 à une dose de **1.10⁸** UFC était **significativement supérieur au placebo** et à toutes les autres doses de bifidobactéries pour la variable principale d'efficacité de la **douleur abdominale**, ainsi que le score composite et les scores pour les **ballonnements**, les **troubles intestinaux**, l'évacuation incomplète, le filtrage et le passage du gaz à la fin de l'étude de 4 semaines.
- L'amélioration de l'évaluation globale des symptômes a dépassé le placebo de plus de 20%.
- Les deux autres doses de probiotiques (1.10⁶ et 1.10¹⁰) n'étaient pas significativement différentes du placebo.
- Aucun événement indésirable significatif n'a été enregistré.

Les chercheurs ont conclu que « *B. infantis* 35624 est un probiotique qui soulage spécifiquement de nombreux symptômes du SCI. À un niveau de dosage de **1.10⁸** UFC, il peut être administré par une capsule, ce qui le rend stable, pratique à administrer et se prête à une utilisation généralisée. » (186)

Un essai randomisé prospectif de 12 semaines, contrôlé par placebo, a eu pour objet d'évaluer l'excrétion fécale de *Bifidobacterium infantis* 35624, les modifications du microbiote fécal et les effets sur les symptômes du SCI après **8 semaines de supplémentation orale en probiotique** encapsulé. Ainsi, l'excrétion fécale de *B. infantis* 35624 avant, pendant et après 8 semaines de traitement a été comparée chez les sujets atteints de SCI qui ont reçu soit le supplément oral encapsulé (n = 39) ou un placebo (n = 37) et chez des sujets sains qui ont reçu le supplément (n = 41).

Les résultats suivants ont été observés : (187)

- Après 4 et 8 semaines de traitement, les taux fécaux de *B. infantis* 35624 des sujets SCI qui ont reçu le probiotique ont **augmenté de manière significative** par rapport à ceux des sujets qui ont reçu le placebo.
- L'excrétion de la souche probiotique a diminué dans ces deux groupes au cours de la période de suivi de deux semaines après l'arrêt du traitement, mais pas aux niveaux de base.
- Chez les sujets atteints du SCI, la supplémentation en probiotiques a entraîné une **augmentation statistiquement significative** des taux fécaux du groupe Clostridium coccoides / Eubacterium rectale (sur les 10 taxons évalués) après huit semaines de traitement par rapport au placebo.
- **Aucune différence significative** entre les groupes de sujets atteints du SCI prenant le probiotique ou le placebo n'a été trouvée dans les symptômes de douleur abdominale, de ballonnements, d'urgence, d'évacuation incomplète, de tension, de gaz ou pour la gravité globale des symptômes après 4 et 8 semaines de traitement.(187)

Une autre étude avait pour objectif de déterminer si *Bifidobacterium infantis* 35624 pouvait induire des cellules T Foxp3 chez l'homme et d'élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction des cellules Foxp3 T par les cellules dendritiques humaines.(188)

Les chercheurs ont conclu que « l'administration de *B. infantis* aux humains **favorise sélectivement les réponses immunorégulatrices**, suggérant que ce probiotique peut avoir une utilité thérapeutique chez les patients atteints d'une **maladie inflammatoire**. La diaphonie entre de multiples récepteurs de reconnaissance de formes et les voies métaboliques détermine la réponse innée et ultérieure des cellules T régulatrices à *B. infantis*. Ces résultats lient la nutrition, le microbiote et l'induction de la tolérance au sein de la muqueuse gastro-intestinale. »(188)

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans SYMBIOSYS Alflorex® :

Les études réalisées sur *Bifidobacterium infantis* 35624 ont permis de prouver que l'utilisation de cette souche probiotique pouvait s'avérer intéressante dans la prise en charge des symptômes du **SCI** (douleur abdominale, ballonnements, gaz, troubles intestinaux, etc.) uniquement si un apport d'une dose quotidienne de 1.10^8 UFC était respectée, à minima pendant 4 semaines.

Il a été prouvé que la **colonisation** par *Bifidobacterium infantis* 35624 était **transitoire** et nous pouvons déduire de ce fait qu'il faudra renouveler la complémentation autant de fois que nécessaire (l'administration continue de probiotiques est nécessaire pour maintenir le transit à l'état d'équilibre). (187)

Il est intéressant et regrettable de remarquer que SYMBIOSYS Alflorex® est dosé à **1.10^9 UFC par gélule** au lieu de 1.10^8 UFC. En effet, comme l'ont remarqué les chercheurs de la première étude : « l'absence d'avantages observée avec les autres niveaux de dosage du probiotique souligne le besoin de données cliniques dans la forme posologique finale et la dose de probiotique avant que ces produits ne soient utilisés dans la pratique. »(186)

Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017, recommande l'utilisation de :

Bifidobacterium infantis 35624 dans le traitement du **syndrome de l'intestin irritable** à une dose de 10^8 UFC une fois par jour, avec un niveau d'évidence égal à 2.(90)

Il aurait donc été préférable de retrouver dans une gélule de SYMBIOSYS Alflorex® une dose de *Bifidobacterium infantis* 35624 à 1.10^8 UFC.

e) SYMBIOSYS SPAMODIA®


SYMBIOSYS SPAMODIA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	NON
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 50 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Spamodia®

SYMBIOSYS SPAMODIA® est composé de trois souches probiotiques microencapsulées dosées à 4,5 milliards d'UFC ($4,5.10^9$) par stick : (189)

- *Lactobacillus rhamnosus* GG (53103) à 2,5 milliards d'UFC ($2,5.10^9$)
- *Bifidobacterium infantis* BI02 (DSM 24687) à 1 milliard d'UFC (1.10^9)
- *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DSM 23878) à 1 milliard d'UFC (1.10^9)

Conseils d'utilisation :

SYMBIOSYS SPAMODIA® est destiné à l'enfant à **partir de 6 mois** et l'adolescent. (190)

1 stick chaque matin pendant au moins 20 jours. Mélanger le contenu d'un stick dans une boisson froide ou tiède, puis boire immédiatement ou à l'alimentation solide (compote, yaourt). Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment ou une boisson trop chaude.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS SPAMODIA® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium infantis* BI02 et *Lactobacillus reuteri* LRE02 sont **inscrites sur la liste QPS**.(190)

Preuves d'efficacité :

- Concernant la souche *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DSM 23878) :

Une étude *in vivo* a été menée afin de déterminer les effets de quatre souches différentes de *L. reuteri* (DSM17938, ATCC PTA 4659, ATCC PTA 5289 et ATCC PTA 6475) sur l'inflammation induite par les lipopolysaccharides (LPS) dans les petites cellules épithéliales intestinales et dans l'iléon des rats nouveau-nés.

Les chercheurs de cette étude ont conclu que « les souches de *L. reuteri* modulent de manière différentielle l'inflammation induite par le LPS. Les interactions probiotiques avec les cellules épithéliales et non épithéliales *in vivo* doivent jouer un rôle déterminant dans la modulation des effets anti-inflammatoires intrinsèques dans l'intestin. » (191)

- Concernant la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG (53103) :

Un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a eu pour objectif de déterminer si *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) soulage les symptômes chez les enfants souffrant de douleurs abdominales récurrentes. 141 enfants atteints du SCI ou de douleurs fonctionnelles ont été inscrits dans l'étude. Ils ont reçu du LGG ou un placebo pendant **8 semaines** et sont entrés dans un suivi pendant 8 semaines. Les résultats suivants ont été observés : (192)

- Le LGG (et pas le placebo) a provoqué une **réduction significative de la fréquence** et de la **sévérité des douleurs abdominales**. De plus, ces différences étaient encore significatives à la fin du suivi.
- Le LGG (et pas le placebo), a provoqué une **diminution significative du nombre de patients avec des résultats anormaux des tests de perméabilité intestinale**. Ces effets concernaient principalement les enfants atteints du SCI.

Les chercheurs ont conclu que « le LGG **réduit considérablement la fréquence et la gravité des douleurs abdominales chez les enfants atteints du SCI**. Cet effet est maintenu et peut être secondaire à l'amélioration de la barrière intestinale. »(192)

- Concernant la souche *Bifidobacterium infantis* BI02 (DSM 24687) :

Aucune étude n'a été trouvée.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans SYMBIOSYS SPAMODIA® :

Les effets bénéfiques mis en évidence dans la première étude (191) ne sont pas extrapolables à la souche *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DSM 23878) contenue dans le produit. En effet, les effets probiotiques sont souche-spécifique.

Aucune étude n'a été trouvée concernant les souches *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DSM 23878) et *Bifidobacterium infantis* BI02 (DSM 24687).

Il aurait été préférable de trouver des études à minima relatives à chacune des souches indépendamment et, au mieux, une étude portant sur l'association des 3 souches contenues dans SYMBIOSYS SPAMODIA®.

Au vu du peu de données que nous avons en notre possession, nous pouvons imaginer que SYMBIOSYS SPAMODIA® pourrait avoir un effet dans les **douleurs abdominales chez les enfants atteints du SCI**, uniquement de par la présence de LGG.

f) SYMBIOSYS BIFIBABY®


SYMBIOSYS BIFIBABY	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON OUI NON NON NON NON

Tableau 51 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Bifibaby

SYMBIOSYS BIFIBABY® est composé de deux souches probiotiques microencapsulées, dosées à 100 millions d'UFC ($0,1 \cdot 10^9$) de chacune des souches bactériennes, par dose de 5 gouttes : (193)

- *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604)
- *Bifidobacterium breve* B632 (DSM 24706)

Conseils d'utilisation :

SYMBIOSYS BIFIBABY® est **destiné au nourrisson dès la naissance**. (194)

Donner 5 gouttes en une seule prise chaque matin pendant au moins 30 jours.

- à l'aide d'une cuillère adaptée à l'âge de l'enfant,
- en le mélangeant à son alimentation, froide ou tiède.

Dans tous les cas ne pas mélanger à un aliment trop chaud.

Agiter le flacon avant utilisation pour optimiser la mise en suspension des souches. La présence de particules en suspension après agitation est tout à fait normale.

Ne pas insérer la pipette directement dans la bouche de l'enfant. Ne pas nettoyer la pipette pour éviter toute contamination microbienne.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS BIFIBABY® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Les souches *Bifidobacterium breve* BR03 et B632 sont **inscrites sur la liste QPS**. (194)

Preuves d'efficacité :

Une étude visant à caractériser des souches de *Bifidobacterium* capables d'inhiber la croissance d'agents pathogènes typiques du tractus gastro-intestinal du nourrisson et des coliformes isolés de nouveau-nés atteints de coliques.(195)

Bifidobacterium breve BR03 et *Bifidobacterium breve* B632 ont montré une activité antimicrobienne élevée contre des agents pathogènes potentiels. Puis, elles ont été caractérisées d'un point de vue taxinomique, pour la présence et la transférabilité des résistances aux antibiotiques, pour les effets cytotoxiques et l'adhésion aux lignées cellulaires d'épithélium intestinal non tumorigènes. Pour finir, leur capacité à stimuler la santé intestinale en augmentant l'activité métabolique et la réponse immunitaire des cellules épithéliales a également été étudiée.

Bifidobacterium breve BR03 et *Bifidobacterium breve* B632 ont donc été identifiées comme probiotiques potentiels pour le traitement des **troubles entériques chez les nouveau-nés tels que les coliques infantiles**.(195)

Une étude interventionnelle, monocentrique, à double insu, randomisée, avec une association de *Bifidobacterium breve* BR03 et B632 (souches fournies par Probiotal SpA) et placebo a été réalisée sur 60 nourrissons. 29 nourrissons ont reçu des probiotiques, tandis que 31 ont reçu un placebo (43 bébés ont été allaités et 17 ont été nourris au biberon). Durant 90 jours, les nourrissons ont reçu 5 gouttes de produit actif (10^8 cellules viables/souche) ou un placebo. Les parents ont noté quotidiennement les minutes de pleurs, le nombre, la couleur et la cohérence des évacuations, et le nombre de régurgitations ou vomissements. Les résultats suivants ont été obtenus : (196)

- Parmi les nourrissons nourris au biberon, le groupe administré avec des probiotiques a pleuré pendant une moyenne de 18,89 min versus en moyenne 47,08 min dans le groupe placebo (différence **non statistiquement significative**).
- **Aucune différence significative** n'a été observée dans le nombre d'évacuations, de régurgitations ou de vomissements.

Si on regarde plus en détail l'analyse des 3 mois de traitement :

- Au cours du troisième mois, le groupe probiotique a pleuré 12,14 min en moyenne et le groupe placebo a pleuré 46,65 min (différence **statistiquement significative**).

Les chercheurs ont conclu que les données obtenues amènent à « réfléchir à un éventuel renforcement de la dose utilisée ». Et que « l'utilisation de *B. breve* B632 et BR03 a montré que les nourrissons nourris au biberon traités avec des probiotiques pleuraient environ 57% de moins par rapport au placebo. »(196)

Une étude réalisée sur 10 enfants en bonne santé a permis d'évaluer la capacité des deux microorganismes *Bifidobacterium breve* B632 et *Bifidobacterium breve* BR03 à coloniser le microbiote intestinal des enfants. Les enfants ont reçu une dose quotidienne de 100 millions (1.10^8) d'UFC de chaque souche pendant 21 jours consécutifs. Les résultats suivants ont été obtenus : (197)

- Une **augmentation significative des bifidobactéries** fécales totales et une **diminution des coliformes** totaux ont été enregistrées après 21 jours de supplémentation.

Les chercheurs ont émis les conclusions suivantes :

- Une suspension huileuse s'est avérée un moyen efficace de fournir des probiotiques aux enfants.
- Une concentration de cellules viables plus faible était suffisante pour avoir un effet. Ceci est dû au fait que le microbiote intestinal des enfants héberge une quantité considérablement plus faible de bactéries totales par rapport aux adultes.

« En plus de la colonisation intestinale chez les enfants en bonne santé, *B. breve* B632 et *B. breve* BR03 ont été capables de réduire les coliformes fécaux totaux, soutenant ainsi leur utilisation spécifique potentielle chez les **nourrissons atteints de coliques**. »(197)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenue dans SYMBIOSYS BIFIBABY® :

Au vu des études réalisées, nous pouvons dire que l'association de *Bifidobacterium breve* BR03 et B632 semble efficace pour **prévenir les coliques chez les nourrissons nourris au biberon** à la condition d'administrer une dose minimale de 1.10^8 UFC/jour pendant 3 mois.

Nous conseillons donc de respecter une durée de complémentation de 3 mois avec SYMBIOSYS BIFIBABY®.

g) SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE®


SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine C contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. »	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI

Tableau 52 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defencia Adulte®

SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE® est composé de vitamine C dosée à 12mg (15% des VNR) et de trois souches probiotiques microencapsulées dosées à 6 milliards d'UFC (6.10^9) par stick :(198)

- *Bifidobacterium lactis* BS01
- *Lactobacillus rhamnosus* LR04
- *Lactobacillus plantarum* LP02

Conseils d'utilisation :

Prendre **1 stick chaque matin pendant au moins 1 mois**. Peut être renouvelé pendant 3 mois si besoin.

Mélanger le contenu d'un stick dans une boisson froide ou tiède, puis boire immédiatement. Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment ou une boisson trop chaude.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.(199)

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS Defencia Adulte® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Les souches *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus plantarum* LP02 sont **inscrites sur la liste QPS** (*Qualified presumption of Safety*), les espèces bactériennes sont reconnues comme sûres par l'Agence Européenne EFSA (*European Food Safety Authority*).(199)

Preuves d'efficacité :

- Concernant la souche *Bifidobacterium lactis* BS01 :

Une étude *in vitro* a démontré que les cellules micronisées (CM), obtenues à partir de la souche *Bifidobacterium lactis* BS01, modulent considérablement les deux sous-populations de monocytes / macrophages humains ; à la fois la « sous-population en patrouille » et la « sous-population inflammatoire ». Ceci mettant ainsi en évidence un fort effet immunostimulateur. De plus, les CM sont capables d'atténuer de manière significative le stress oxydatif induit par l'homocystéine dans un modèle *in vitro*.

Les chercheurs ont conclu que « les résultats suggèrent que les CM dérivés de la souche biothérapeutique BS01 pourraient représenter une thérapie possible visant à **prévenir et / ou guérir efficacement les maladies virales, bactériennes, fongiques ou protozoaires**, ainsi qu'à **prévenir et / ou traiter les processus inflammatoires déclenchés par des pathogènes externes**. »(200)

- Concernant l'association des trois souches *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus plantarum* LP02 :

Une étude prospective en 3 étapes, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a été menée avec plusieurs préparations symbiotiques contenant 3 à 5 souches de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium lactis*, lactoferrine et prébiotiques : soit des FOS (fructooligosaccharides à chaîne courte), soit des GOS (galactooligosaccharides). (201)

L'étude a été réalisée sur 3 saisons hivernales différentes entre 2003 et 2007, et visait à évaluer la capacité des différentes préparations à améliorer les fonctions intestinales et à augmenter les défenses de l'organismes contre les infections respiratoires. L'étude a donc été divisée en 3 stades :

- Stade 1 : réalisé en 2003/2004 sur 237 volontaires sains, avec une formulation active (A) contenant 3 souches probiotiques et FOS *versus* placebo.
- Stade 2 : réalisé en 2005/2006 sur 234 volontaires sains, avec la même formulation *versus* une préparation similaire enrichie en lactoferrine (B), et *versus* placebo.

- Stade 3 : réalisé en 2006/2007 sur 250 volontaires sains, avec 2 nouvelles formulations symbiotiques contenant chacune 5 probiotiques et FOS (C) ou GOS (D), respectivement, *versus* placebo.

Les résultats suivants ont été observés : (201)

Au stade 1 :

- **Amélioration des fonctions intestinales** (réduction des ballonnements et motilité intestinale plus régulière).
- La **durée des épisodes d'infection respiratoire aiguë** considérée dans son ensemble et des **infections des voies respiratoires supérieures** (IVRS) a été significativement diminuée dans le groupe symbiotique.
- La **gravité des épisodes** a enregistré une baisse statistiquement significative des deux épisodes considérés dans leur ensemble, ainsi que dans les IVRS et les épisodes de syndrome grippal.

Au stade 2 :

- **Amélioration des fonctions intestinales** (statistiquement significative) dans la préparation symbiotique A.
- **Réduction** (statistiquement significative) **du nombre d'épisodes d'infections des voies respiratoires** a été notée avec les deux formulations actives (A et B).
- La **durée des épisodes** considérés dans leur ensemble, les IVRS et les épisodes de syndrome grippal était significativement diminués dans le groupe symbiotique. Une tendance à la réduction des épisodes de rhume a également été enregistrée.
- La **gravité des épisodes** a enregistré une baisse statistiquement significative des épisodes considérés dans leur ensemble et dans le cas de la grippe.

Au stade 3 :

- **L'amélioration des fonctions intestinales** a été confirmée pour les deux formulations actives.
- Diminutions significatives de la **durée totale des épisodes respiratoires**, de la durée de la **toux**, du **rhume** et des **épisodes grippaux** ont été signalées. (C et D)
- La **sévérité des épisodes** a enregistré une baisse statistiquement significative en ce qui concerne les épisodes considérés dans leur ensemble, les épisodes de rhume et de grippe (C et D) et pour la toux également (C).
- Le **nombre d'épisodes** a également diminué considérablement en termes d'épisodes globaux, de rhumes (C) et de grippe.

Les chercheurs ont conclu « qu'une consommation régulière et à long terme de divers symbiotiques peut améliorer la santé en **réduisant l'incidence et la gravité des maladies respiratoires** pendant la saison hivernale. »(201)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE® :

Au vu des résultats obtenus avec ces études, l'utilisation de l'association des 3 souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE® (*Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LRO4, *Lactobacillus plantarum* LP02) pourrait s'avérer intéressante dans la **prévention des maladies respiratoires hivernales** (infections respiratoires aiguës, infections des voies respiratoires supérieures, rhumes et syndromes grippaux).

Cependant nous n'avons trouvé aucune information relative à la dose efficace, ni à la durée précise de complémentation nécessaire pour avoir des effets bénéfiques.

h) SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®


SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « La vitamine D3 contribue au fonctionnement normal du système immunitaire des enfants ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON NON NON OUI OUI

Tableau 53 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defencia Enfant

SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT® est composé de vitamine D3 dosée à 0,75µg (15% des VNR) et de deux souches probiotiques microencapsulées dosées à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$) par stick : (202)

- *Bifidobacterium lactis* BS01
- *Lactobacillus rhamnosus* GG

Conseils d'utilisation :

Destiné à l'enfant dès 3 ans. (203)

Prendre **1 stick chaque matin pendant au moins 1 mois**. Peut être renouvelé pendant 3 mois si besoin.

Mélanger le contenu d'un stick dans une boisson froide ou tiède, puis boire immédiatement. Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment ou une boisson trop chaude.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS Defencia Enfant® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Les souches *Bifidobacterium lactis* BS01 et *Lactobacillus rhamnosus* GG sont **inscrites sur la liste QPS**.(203)

Preuves d'efficacité :

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés par placebo a analysé 4 essais randomisés contrôlés portant au total sur 1805 participants afin d'évaluer l'efficacité de l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) dans la prévention des infections respiratoires chez les enfants. Par rapport au placebo, l'administration de LGG était associée à : (141)

- Une **incidence réduite de l'otite moyenne aiguë,**
- Un **risque réduit d'infections des voies respiratoires supérieures,**
- Un **risque réduit de traitements antibiotiques.**

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe LGG et les groupes témoins en ce qui concerne le risque d'infections respiratoires globales et l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures.

Cependant, l'analyse en sous-groupe de deux études sur des enfants de plus d'un an a montré une **réduction significative du risque d'infections respiratoires globales.**

Les chercheurs ont donc conclu que « l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG par rapport à un placebo a le potentiel de **réduire l'incidence de l'otite moyenne aiguë, des infections des voies respiratoires supérieures et de l'utilisation d'antibiotiques** chez les enfants. »(141)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT® :

Nous n'avons trouvé aucune étude relative à l'association des deux souches (*Bifidobacterium lactis* BS01 et *Lactobacillus rhamnosus* GG) contenues dans SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®.

En revanche, les études relatives à la souche LGG nous laissent penser que SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT® pourrait s'avérer intéressant dans la **prévention de l'otite moyenne aiguë et des infections des voies respiratoires supérieures.** Permettant également de réduire l'utilisation d'antibiotiques.

Cependant nous n'avons trouvé aucune information précise relative à la dose efficace, ni à la durée précise de complémentation nécessaire pour avoir des effets bénéfiques.

i) SYMBIOSYS DEFIBABY®

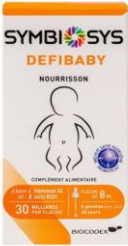
SYMBIOSYS DEFIBABY	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	NON
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	NON
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	OUI

Tableau 54 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Defibaby®

SYMBIOSYS DEFIBABY® est composé de deux souches probiotiques microencapsulées, dosées à 500 millions d'UFC ($0,5 \cdot 10^9$) de chacune des souches bactériennes, par dose de 5 gouttes : (204)

- *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103)
- *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P-21384)

Conseils d'utilisation :

SYMBIOSYS DEFIBABY® est **destiné au nourrisson dès la naissance jusqu'à 3 ans.**

Donner 5 gouttes en une seule prise chaque matin pendant au moins 30 jours. (205)

- à l'aide d'une cuillère adaptée à l'âge de l'enfant,
- en le mélangeant à son alimentation, froide ou tiède.

Dans tous les cas ne pas mélanger à un aliment trop chaud.

Agiter le flacon avant utilisation pour optimiser la mise en suspension des souches. La présence de particules en suspension après agitation est tout à fait normale.

Ne pas insérer la pipette directement dans la bouche de l'enfant. Ne pas nettoyer la pipette pour éviter toute contamination microbienne.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS DEFIBABY® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) et *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P-21384) sont **inscrites sur la liste QPS**. (205)

Preuves d'efficacité :

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée pour déterminer si les probiotiques pouvaient être efficaces pour réduire le risque d'infections chez le nourrisson. Les nourrissons nécessitant des préparations pour nourrissons avant l'âge de 2 mois ont été recrutés. Les préparations pour nourrissons complétées avec les probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ou un placebo ont été administrées quotidiennement jusqu'à l'âge de 12 mois. Les résultats suivants ont été obtenus : (206)

Au cours des 7 premiers mois de vie :

- 22% (7/32) des nourrissons recevant des probiotiques et 50% (20/40) des nourrissons recevant un placebo ont présenté une **otite moyenne aiguë**,
- Des **antibiotiques** ont été prescrits à 31% (10/32) des nourrissons recevant des probiotiques et à 60% (24/40) des nourrissons recevant le placebo.

Au cours de la première année de vie :

- 28% (9/32) des nourrissons recevant des probiotiques et 55% (22/40) des nourrissons recevant le placebo ont présenté des **infections respiratoires récurrentes**.

Les auteurs concluent que « les probiotiques peuvent offrir un moyen sûr de réduire le risque d'otite moyenne aiguë précoce, l'utilisation d'antibiotiques et le risque d'infections respiratoires récurrentes au cours de la première année de vie. »(206)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS DEFIBABY® :

Nous n'avons trouvé aucune étude relative à l'association des deux souches (*Bifidobacterium lactis* BS01 et *Lactobacillus rhamnosus* GG) contenues dans SYMBIOSYS DEFIBABY®. Nous pouvons remarquer que la composition en souches probiotiques est la même que celle de SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®, mis à part la dose qui est différente.

Nous pouvons remarquer que la souche utilisée dans l'étude est *Bifidobacterium lactis* Bb-12 et non *Bifidobacterium lactis* BS01. En sachant que les effets probiotiques sont souche-spécifique, nous ne pouvons pas extrapoler les résultats obtenus dans l'étude aux souches contenues dans le produit.

De ce fait, nous pouvons seulement imaginer que *Bifidobacterium lactis* BS01 et *Lactobacillus rhamnosus* GG pourraient éventuellement (tout comme les souches utilisées dans l'étude) réduire le risque d'otite moyenne aiguë précoce, l'utilisation d'antibiotiques et le risque d'infections respiratoires récurrentes au cours de la première année de vie. Une étude serait nécessaire pour vérifier l'efficacité de cette association.

Les études relatives à la souche LGG chez les enfants nous laissent penser que SYMBIOSYS DEFIBABY® pourrait éventuellement s'avérer intéressant chez le nourrisson dans la **prévention de l'otite moyenne aiguë et des infections des voies respiratoires supérieures**. Permettant également de réduire l'utilisation d'antibiotiques. (141)

Nous n'avons trouvé aucune information précise relative à la dose efficace, ni à la durée précise de complémentation nécessaire pour avoir des effets bénéfiques.

j) SYMBIOSYS CYTALIA®


SYMBIOSYS CYTALIA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON NON NON OUI
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> <input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON NON OUI NON OUI NON

Tableau 55 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Cytalia®

SYMBIOSYS CYTALIA® est composé de canneberge à 500mg et de deux souches probiotiques microencapsulées dosées à 2 milliards d'UFC ($2 \cdot 10^9$) par stick orodispersible : (207)

- *Lactobacillus rhamnosus* LR06 (DSM 21981)
- *Lactobacillus plantarum* LP02 (LMG P-21020)

Conseils d'utilisation :

Prendre **1 stick chaque matin, pendant au moins 30 jours**. Il est possible d'ajouter ponctuellement une deuxième prise le soir au coucher. La poudre orodispersible du stick se dissout immédiatement en bouche pour une prise rapide et sans eau.(208)

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

Les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS Cytalia® sont **déposées dans des collections privées internationales avec statut IDA** (*International Depositary Authority*).

Lactobacillus rhamnosus LR06 et *Lactobacillus plantarum* LP02 sont **inscrites sur la liste QPS**.(208)

Les deux souches ont été fournies par Probiotal SpA (Novara, Italy).

Preuves d'efficacité :

Une étude *in vitro* a évalué l'activité inhibitrice de bactéries probiotiques spécifiques contre différentes souches d'*Escherichia coli*. Les données recueillies ont démontré un **effet inhibiteur significatif in vitro** de 6 souches de *Lactobacillus*, dont, *L. rhamnosus* LR04 et *L. plantarum* LP02.

Ces souches probiotiques sont donc capables d'antagoniser la croissance des 5 souches d'*E. coli* testées, dont le biotype O157: H7 (connu pour sa caractéristique de produire une grande variété d'amines biogènes considérées comme responsables d'intoxications systémiques dangereuses).(209)

Une étude *in vivo* dans un modèle murin immunodéprimé d'infection des voies urinaires a évalué l'effet de la souche *Lactobacillus plantarum* LPLM-O1. *Lactobacillus plantarum* LPLM-O1 a été utilisé comme traitement, à des doses quotidiennes de 1.10^7 UFC/mL, administrées par voie orale pendant sept jours avant l'infection (préventive) ou parallèlement à l'infection pendant sept jours (curatif). Les résultats suivants ont été observés :

- Aucun effet indésirable lors de l'utilisation de LPLM-O1 dans un modèle animal immunodéprimé.
- A titre préventif, la LPLM-O1 induit une **diminution de l'infection**, de la **concentration de leucocytes urinaires** et de la **charge bactérienne**. (210)

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS CYTALIA® :

Nous n'avons trouvé aucune étude relative à l'association des deux souches (*Lactobacillus rhamnosus* LR06 et *Lactobacillus plantarum* LP02) contenues dans SYMBIOSYS CYTALIA®.

Nous pouvons remarquer que la souche utilisée dans la seconde étude (210) est *Lactobacillus plantarum* LPLM-O1 et non *Lactobacillus plantarum* LP02. En sachant que les effets probiotiques sont souche-spécifique, nous ne pouvons pas extrapoler les résultats obtenus dans l'étude aux souches contenues dans le produit.

De ce fait, nous pouvons seulement imaginer que *Lactobacillus rhamnosus* LR06 et *Lactobacillus plantarum* LP02 pourraient éventuellement avoir une efficacité dans la prévention des infections urinaires. Une étude serait nécessaire pour vérifier l'efficacité de cette association.

En revanche, l'étude *in vitro* réalisée sur les 2 souches probiotiques (209) nous laisse penser que SYMBIOSYS CYTALIA® pourrait s'avérer intéressant en **prévention et/ou dans le traitement de la cystite aiguë simple à *E. coli***. Une étude clinique aurait permis de confirmer les résultats.

Nous n'avons trouvé aucune information précise relative à la dose efficace, ni à la durée précise de complémentation nécessaire pour avoir des effets bénéfiques.

k) SYMBIOSYS SATYLIA®


SYMBIOSYS SATYLIA	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique <input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique) <input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments <input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique <input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	OUI NON OUI NON NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i> « Le zinc contribue au métabolisme normal des macronutriments (y compris les glucides et les acides gras). » « Le chrome contribue au maintien d'une glycémie normale. ».	OUI
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales <input type="checkbox"/> Troubles intestinaux <input type="checkbox"/> Infections urogénitales <input type="checkbox"/> Allergies <input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies <input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON NON NON NON NON NON

Tableau 56 : Composition et domaine d'utilisation de Symbiosys Satyilia®

SYMBIOSYS SATYLIA® est composé de zinc dosé à 5mg (50% des VNR), de chrome dosé à 20µg (50% des VNR) et d'une souche probiotique (encapsulée dans une capsule gastrorésistante DRCAPS™) dosée à $5 \cdot 10^7$ UFC soit $100 \cdot 10^9$ cellules pour 2 gélules par jour : (211)

- *Hafnia alvei* HA4597

DRCAPS™ est une marque commerciale de Lonza ou de ses filiales.

Conseils d'utilisation : Prendre 2 gélules par jour : 1 au petit-déjeuner et 1 au déjeuner. A avaler avec un verre d'eau.

Précautions d'emploi :

- SYMBIOSYS Satyilia® n'est pas recommandé pour les enfants, les femmes enceintes et qui allaitent.
- SYMBIOSYS Satyilia® n'est pas non plus recommandé pour les personnes allergiques à l'un des ingrédients et pour les personnes immunodéprimées ou qui ont récemment subi une chirurgie gastro-intestinale.
- Pour les personnes atteintes de diabète, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin généraliste en raison du chrome contenu dans le produit.
- SYMBIOSYS Satyilia® ne convient pas aux personnes anorexiques ou ayant des antécédents d'anorexie.

Conservation : Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25°C.

SYMBIOSYS Satyia® a été développé par TargEDys en collaboration avec des partenaires académiques et licencié par l'Inserm.(211)

Sur son site internet, TargEDys® explique qu'il « met à profit ses connaissances sur l'axe intestin-cerveau pour développer et fabriquer des solutions nutritionnelles et thérapeutiques afin de **réguler l'appétit et contrôler les maladies métaboliques.** »

« TargEDys® est à l'avant-garde d'une gestion saine et efficace du poids afin d'améliorer la santé et la qualité de vie de nombreuses personnes souffrant de surpoids ou d'insuffisance pondérale. Leur équipe de chercheurs est hébergée dans les laboratoires de l'INSERM à l'Université de Rouen. Elle a identifié un **nouveau mécanisme de régulation de l'appétit impliquant le microbiome** et reposant sur un principe de **mimétisme moléculaire entre certains métabolites bactériens et les hormones humaines**. Cette nouvelle découverte est à l'origine de la technologie de TargEDys® qui se décline selon 2 approches :

- ProbioSatys™ permettant de modérer l'appétit de personnes en surpoids
- ProbioNutrys™ visant au contraire à restaurer l'appétit de personnes âgées, cachexiques ou anorexiques. »

SYMBIOSYS Satyia® correspond en réalité au produit EnteroSatys® produit par le laboratoire TargEDys®.

Preuves d'efficacité :

Avant de parler de la souche probiotique *Hafnia alvei* HA4597, il est intéressant de comprendre les mécanismes généraux que nous allons aborder à travers l'extrait d'une revue portant sur le « rôle du microbiote intestinal dans le contrôle de l'appétit de l'hôte : de la croissance bactérienne au comportement alimentaire des animaux »(212)

Le modèle actuel de contrôle de l'appétit est basé principalement sur la signalisation intestinale et cérébrale et sur les propres besoins de l'animal pour maintenir l'homéostasie énergétique ; un autre modèle pourrait également impliquer des **communications bactéries-hôtes**. Il a été démontré que plusieurs **composants bactériens et métabolites** stimulent les voies de satiété intestinale ; en même temps, leur production dépend des cycles de croissance bactérienne.

Cette modulation de la satiété intestinale liée à la croissance bactérienne à court terme peut être couplée à une régulation à long terme de l'appétit, contrôlée par les circuits neuropeptidergiques de l'hypothalamus. En effet, plusieurs produits bactériens sont détectés dans la circulation systémique, ce qui pourrait agir directement sur les neurones hypothalamiques.

Une revue a analysé les données relatives à une éventuelle implication des bactéries intestinales dans la régulation de l'appétit de l'hôte et propose un **modèle homéostatique intégratif de contrôle de l'appétit qui inclut les besoins énergétiques de l'hôte et de ses bactéries intestinales**, qui pourrait agir directement sur les neurones hypothalamiques.(212)

Une étude abordant les effets des macronutriments sur la production in vitro de ClpB, une protéine mimétique bactérienne de l' α -MSH et son rôle possible dans la signalisation de la satiété a été réalisée en 2019.(213) Les chercheurs ont identifié la protéase **casinolytique B (ClpB)**, une protéine chaperone de désagrégation d'*Escherichia coli*, comme un mimétique conformationnel de l'hormone **α -mélanocytaire stimulante (α -MSH)**, un neuropeptide anorexigène.(213)

Les chercheurs ont déterminé les effets à court terme (2 h) de trois macronutriments : les protéines, les glucides et les graisses, sur la production de ClpB par *E. coli*. Puis, ils ont analysé si ClpB peut stimuler la sécrétion de **l'hormone de satiété intestinale, le peptide YY (PYY)**.

En conclusion, ils ont démontré que la production de ClpB dépendante des macronutriments par *E. coli* était principalement due aux **effets stimulants des protéines** sur les niveaux d'ARNm et de protéines de ClpB. Il n'y avait aucun effet significatif sur la production de ClpB par les graisses ou les glucides. Associées aux **effets dose-dépendants de ClpB sur la sécrétion de PYY** par les cellules de la muqueuse intestinale, leurs données soutiennent un lien possible entre *E. coli* ClpB et la signalisation de satiété induite par les protéines dans l'intestin.(213)

Suite à ces constats, une étude a été réalisée dans l'objectif de valider précliniquement *Hafnia alvei*, une bactérie commensale productrice de ClpB en tant que **probiotique potentiel pour la gestion de l'appétit et du poids corporel en cas de surpoids et d'obésité**.(214)

Il est intéressant de noter pour l'étude qui va suivre que *H.alvei* est, à ce jour, la seule espèce commensale de l'ordre des *Enterobacteriales*, à porter un statut de qualité alimentaire. En effet, bien que certaines autres espèces comme *E. coli* ou *Enterobacter* soient des membres communs du microbiote intestinal humain, elles n'ont pas de statut de qualité alimentaire et leur présence dans les produits alimentaires est considérée comme un marqueur de contamination microbienne fécale.(214)

La souche ***H. alvei* HA4597** synthétisant la protéine ClpB avec un motif de type α -MSH a été sélectionnée comme probiotique candidat à tester dans deux modèles murins d'obésité :

- Modèle *ob/ob* : avec des souris génétiquement déficientes en leptine → souris obèses
- Modèle HFD (*high-fat diet*) : avec des souris dont l'obésité a été induite par un régime alimentaire riche en graisses → souris hyperphagiques

Le nombre d'UFC par animal a été déterminé avant le gavage consistant en 3.10^8 UFC/jour pour les souris *ob/ob* et 4.10^7 UFC/jour pour le modèle HFD.

Ensuite, pour justifier davantage la supplémentation en probiotique exprimant ClpB chez l'homme, ils ont effectué une analyse *in silico* des métagénomés à partir d'échantillons de microbiote fécal humain de 569 individus en bonne santé (disponibles dans la base de données du consortium MetaHIT) et dans lequel la prévalence du gène *E.coli* ClpB a été analysée en relation avec l'IMC et l'obésité.

Les chercheurs ont conclu que « la souche *H.alvei* HA4597 **réduit la prise alimentaire, le poids corporel et le gain de masse grasseuse** chez les souris hyperphagiques et obèses. Ces données, combinées à une **faible abondance du gène entérobactérien ClpB dans le microbiote des humains obèses**, justifient l'utilisation de *H.alvei* comme probiotique pour la **gestion de l'appétit et du poids corporel en cas de surpoids et d'obésité**. »(214)

Une seconde étude a été réalisée sur la souche *Hafnia alvei* HA4597. Son but était de tester l'efficacité de cette souche probiotique dans un modèle murin d'obésité caractérisé à la fois par une hyperphagie et une adiposité induite par l'alimentation. (215)

Pour ce modèle, des souris mâles *ob/ob* hyperphagiques, nourries au régime riche en graisses (HFD), âgées de 10 semaines, ont reçu un traitement quotidien avec $1,4.10^{10}$ UFC de *H. alvei* pendant 38 jours. Les effets de la souche probiotique ont été comparés à ceux d'un inhibiteur de la lipase (Orlistat®) et d'un véhicule (NaCl 0,9%). De plus, un groupe témoin non traité de souris *ob/ob* a reçu le régime standard tout au long de l'expérience. Les résultats suivants ont été obtenus :

- Le groupe HFD traité avec un véhicule a présenté une augmentation de l'apport alimentaire, une aggravation de l'adiposité et de la glycémie.
- Le traitement par *H. alvei* s'est accompagné d'une **diminution du poids corporel** et d'un gain de masse grasse ainsi que d'une **réduction de l'apport alimentaire** au niveau des souris nourries au régime standard.
- Le groupe traité avec *H. alvei* ont montré une **diminution de la glycémie, du cholestérol total plasmatique et de l'alanine aminotransférase**.
- Les souris traitées à l'Orlistat® ont montré un taux de gain de poids corporel plus faible mais étaient hyperphagiques et hyperglycémiques.

Les chercheurs concluent que « ces résultats démontrent les **effets anti-obésité** (diminution du gain de poids corporel, composition corporelle améliorée, diminution de la prise alimentaire) **et métaboliques bénéfiques** (diminution du taux de glucose plasmatique et de cholestérol total) de *H. alvei* HA4597 chez les souris souffrant d'obésité résultant d'une hyperphagie et d'une adiposité induite par l'alimentation. »(215)

Cette étude valide de manière préclinique l'efficacité anti-obésité de *H. alvei* en tant que probiotique potentiel de nouvelle génération pour le **contrôle de l'appétit et du poids corporel dans l'obésité caractérisée par une hyperphagie** et des altérations induites par l'alimentation du métabolisme du glucose et des lipides.(215)

Après la réalisation de ces deux études précliniques, une étude clinique multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, réalisée pendant **3 mois** sur 229 sujets, évaluant l'efficacité d'*Hafnia alvei* HA4597 sur la perte de poids par la régulation de l'appétit a été réalisée. (216)

L'étude a été menée sur 229 sujets présentant un **surpoids** caractérisé par un Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 25 et 30 kg/m².

Deux groupes ont été constitués. Les deux ont suivi un **régime hypocalorique** accompagné soit du probiotique *Hafnia alvei* HA4597 pour le premier groupe, soit d'un placebo pour le second groupe.

Les résultats suivants ont été observés :

- Concernant la perte de poids, il y a une différence statistique significative en faveur du probiotique dans la proportion de sujets ayant perdu **au moins 3% de leur poids corporel à 12 semaines**.
- Le mécanisme d'action proposé est confirmé par l'augmentation statistiquement significative de la **sensation de rassasiement**.
- Par ailleurs, l'effet du probiotique est également supérieur à celui du placebo dans la **réduction du tour de hanche**.
- Seul le *Hafnia alvei* HA4597 a eu un effet sur le taux de cholestérol et a induit une **réduction de la glycémie** plus importante que celle observée avec le placebo.

Enfin, la souche *Hafnia alvei* HA4597 s'est montrée très supérieure au placebo à travers l'évaluation globale des avantages perçus tant par les médecins investigateurs que par les sujets.

Les données montrent une **efficacité significative dès 2 mois de traitement** et qui se renforce à 3 mois.(216)

Pour conclure, nous pouvons dire que la particularité des études réalisées sur cette souche est que **le mécanisme d'action a été scientifiquement établi**, ce qui est exceptionnel pour une souche probiotique.

Conclusions concernant les études réalisées sur les souches probiotiques contenues dans SYMBIOSYS Satyria® :

Au vu de toutes les études réalisées sur la souche *Hafnia alvei* HA4597, nous pouvons conseiller la prise de SYMBIOSYS Satyria® dans le **contrôle de l'appétit et du poids corporel chez les personnes en surpoids ainsi que dans l'obésité caractérisée par une hyperphagie**, pour une durée de complémentation de minimum 2 mois, en complément d'un régime hypocalorique.

I) Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si toutes les souches probiotiques utilisées dans les produits de la gamme SYMBIOSYS® sont inscrites à la liste QPS.

Les souches probiotiques suivantes sont bien **inscrites à la liste QPS (123)** :

- *Bifidobacterium infantis*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Bifidobacterium breve*
- *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus plantarum*

La souche *Bifidobacterium infantis* n'est pas inscrite en tant que telle à la liste QPS (123) car son nom complet est *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* et *Bifidobacterium longum* est bien **inscrite à la liste QPS**.

La souche *Bifidobacterium lactis* n'est pas inscrite en tant que telle à la liste QPS (123) car son nom complet est *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* et *Bifidobacterium animalis* est bien **inscrite à la liste QPS**.

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON*
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	OUI
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	NON*

<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	NON*
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI*
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	OUI
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	OUI*
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI*
Si réalisation de tests <i>in vitro</i> :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NON
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 57 : Evaluation des probiotiques de la gamme Symbiosys®

*à l'exception de certains produits.

La souche *Hafnia alvei* n'est pas inscrite à la liste QPS. (123)

Hafnia alvei, est une bactérie commensale du tractus gastro-intestinal humain et normalement non pathogène. Elle est utilisée comme ferment lactique par l'industrie laitière, et plus récemment comme un probiotique.(217)

Hafnia alvei est une bactérie de qualité alimentaire. Elle ne figure pas dans le catalogue Novel Food de la Commission européenne(218) mais est présente sur la liste danoise des cultures microbiennes autorisées dans les aliments.(217)

Hafnia alvei fait partie de la liste publiée par l'IDF (*International Dairy Federation*) des cultures alimentaires microbiennes démontrant la très bonne sécurité de cette souche dans les produits alimentaires fermentés pour une utilisation mondiale(217,219).

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	OUI
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	OUI
<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	OUI
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI
Si réalisation de tests in vitro :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NON
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NON
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NON
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI
<i>RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques	OUI (220)
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes	NC
<input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme	OUI
<input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille , une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	NON

Tableau 58 : Evaluation de la souche probiotique Hafnia alvei

Hafnia alvei appartient aux Proteobactéries, et fait partie de l'ordre des *Enterobacteriales*, elle est également désignée par des synonymes tels que *Enterobacter alvei*, *Enterobacter aerogenes* subsp. *hafniae* et *Enterobacter hafniae*.(217)

B. Analyse des probiotiques les plus vendus et des probiotiques qui génèrent le plus de CAHT en France

Concernant les 10 probiotiques les plus vendus, tous les probiotiques ont déjà été abordés dans la partie précédente, à l'exception de BIOGAIA Protectis stilligoutte®.

Concernant les 10 probiotiques générant le plus de CAHT, tous les probiotiques ont déjà été abordés dans la partie précédente, à l'exception de BIOGAIA Protectis stilligoutte®.

Dans cette partie, nous ne parlerons donc que de BIOGAIA Protectis stilligoutte®.

1. BIOGAIA Protectis stilligoutte®


BIOGAIA® Protectis stilligoutte	
	
ANALYSE DE LA COMPOSITION DU PRODUIT	
<input type="checkbox"/> Présence de probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de prébiotique (probiotique + prébiotique = symbiotique)	NON
<input type="checkbox"/> Présence de vitamines et/ou minéraux et/ou oligoéléments	NON
<input type="checkbox"/> Présence de substances à but nutritionnel ou physiologique	NON
<input type="checkbox"/> Présence de plantes ou préparations de plantes	NON
DOMAINE D'UTILISATION	
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation santé <i>Si oui, laquelle ?</i>	NON
<input type="checkbox"/> Infections gastro-intestinales	OUI
<input type="checkbox"/> Troubles intestinaux	OUI
<input type="checkbox"/> Infections urogénitales	NON
<input type="checkbox"/> Allergies	NON
<input type="checkbox"/> Prévention de certaines maladies	OUI
<input type="checkbox"/> Moduler l'immunité de l'hôte	NON

Tableau 59 : Composition et domaine d'utilisation de Biogaia® Gouttes

BioGaia® Protectis stilligoutte est composé d'une souche probiotique dosée à 100 millions d'UFC (1.10^8) par dose de 5 gouttes : (221)

- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* Protectis®)

Conseils d'utilisation :

- Agiter le stilligoutte avant chaque utilisation.
- **5 gouttes/jour** en une seule prise. Presser doucement sur le stilligoutte pour délivrer les gouttes une à une. Administrer dans la bouche à l'aide d'une cuillère ou dans une boisson à température ambiante.

- Ne pas prendre avec une boisson ou une alimentation chaude qui détériorerait le *Lactobacillus reuteri* Protectis®. Eviter le contact de l'ouverture du stilligoutte avec la salive.

Conservation : Conserver à température ambiante (maximum 25°C). A cette température, le stilligoutte se conserve 3 mois après ouverture.

« Aujourd'hui, 137 études cliniques et 9 méta-analyses publiées, et menées sur plus de 12800 patients, font du *Lactobacillus reuteri* Protectis® l'une des souches les plus documentées au monde. Brevetée, elle est propriété exclusive du Laboratoire BIOGAIA AB. »(221)

Preuves d'efficacité :

Le document « Conseils sur l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique chez les enfants atteints de certaines conditions cliniques et dans des groupes vulnérables spécifiques » publié en 2018 a donné des recommandations concernant la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

- Concernant le traitement des douleurs abdominales fonctionnelles :

« En raison des limites des preuves disponibles et du manque de lignes directrices actuelles, aucune recommandation ne peut être fournie sur l'utilisation des probiotiques dans le traitement des douleurs abdominales fonctionnelles. »(99)

Il existe des preuves que les probiotiques pourraient diminuer l'intensité de la douleur chez les enfants souffrant de **douleurs abdominales fonctionnelles** et seules deux souches (LGG et *L. reuteri* DSM 17938) se sont révélées efficaces dans plus de deux études contrôlées randomisées.(99)

- Concernant la prévention et le traitement des coliques infantiles :

- Si l'utilisation de probiotiques est envisagée, *L. reuteri* DSM 17938 est la seule souche dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des coliques infantiles chez les nourrissons allaités. (99)
- S'il est administré, la dose de *L. reuteri* DSM 17938 doit être d'au moins 10⁸ UFC / jour, administrée pendant 21 à 30 jours. (99)
- Des preuves limitées sur l'utilisation de *L. reuteri* DSM 17938 dans la prévention des coliques infantiles excluent toute recommandation spécifique. (99)

Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017, recommande l'utilisation de ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938**. (90)

Chez l'adulte dans :

- Le **traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques** chez les adultes à une dose de 1.10⁸ UFC 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 3.
- La **thérapie adjuvante pour l'éradication de *H. pylori*** à une dose de 1.10⁸ UFC 3 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 2.
- Le **traitement de la constipation fonctionnelle** à une dose de 1.10⁸ UFC 2 fois par jour avec un niveau d'évidence égal à 3. (90)

Chez l'enfant dans :

- Le **traitement de la gastroentérite aiguë** chez l'enfant à une dose de 1.10^8 à 4.10^8 UFC (généralement 5 à 7 jours) avec un niveau d'évidence égal à 2.
- La **prévention des infections chez les enfants en garderie** à une dose de 1.10^8 UFC/j pendant 3 mois avec un niveau d'évidence égal à 2.
- Le **traitement de la colique infantile** à une dose de 1.10^8 UFC/j pendant 21 jours, avec un niveau d'évidence égal à 1.
- La **prévention de la colique infantile** à une dose de 1.10^8 UFC/j jusqu'à 3 mois, avec un niveau d'évidence égal à 1.
- Le **traitement des pathologies gastro-intestinales fonctionnelles** à une dose de 1.10^8 UFC/j pendant 4 semaines, avec un niveau d'évidence égal à 1. (90)

Conclusions concernant les études réalisées sur la souche probiotique contenue dans BioGaia® Protectis stilligoutte :

Au vu des nombreuses études réalisées sur *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et de toutes les recommandations émises par les sociétés savantes ci-dessus, nous ne pouvons que recommander l'utilisation BioGaia® Protectis stilligoutte dans ces indications, à condition de respecter la dose efficace et la durée de traitement nécessaire.

2. Tableau d'évaluation des probiotiques

Avant de pouvoir compléter le tableau d'évaluation des probiotiques, nous avons été vérifier si la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 était inscrite à la liste QPS.

La souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est bien **inscrite à la liste QPS**. (123)

EVALUATION DES PROBIOTIQUES	
RESPECT DES DEUX CONDITIONS	
<input type="checkbox"/> Capacité à survivre au passage dans le tube digestif (<i>résistance aux sucs gastriques ou administration dans un véhicule qui permet la survie au passage dans l'estomac</i>)	OUI
<input type="checkbox"/> Capacité à proliférer dans l'intestin (<i>capacité de croître en présence de bile dans les conditions retrouvées dans les intestins ou administration dans un véhicule permettant la survie à l'exposition de la bile</i>)	OUI
RESPECT DES LIGNES DIRECTRICES	
<i>RELATIVES A L'ETIQUETAGE</i>	
<input type="checkbox"/> Identification du genre et de l' espèce du micro-organisme	OUI
<input type="checkbox"/> Identification de la souche probiotique	OUI
<input type="checkbox"/> Concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation	OUI
<input type="checkbox"/> Conditions de stockage appropriées	OUI
<input type="checkbox"/> Présence d'une allégation de santé	NON
<input type="checkbox"/> Statut de complément alimentaire	OUI
<input type="checkbox"/> Statut de médicament	NON
<i>RELATIVES A LA SOUCHE PROBIOTIQUE</i>	
<input type="checkbox"/> La souche est nommée conformément au Code International de la Nomenclature (CIN) (genre et espèce)	OUI
<input type="checkbox"/> La souche probiotique est déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue	OUI
<input type="checkbox"/> La souche est identifiée	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à rester viable sur le site cible	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i> portant sur l'évaluation de la capacité du probiotique à être efficace	OUI

<input type="checkbox"/> Présence du schéma posologique et la durée d'utilisation (tels que recommandés par le fabricant de la souche ou produit spécifique sur la base de preuves scientifiques)	OUI
<input type="checkbox"/> Présence de quantité quotidienne minimale requise	OUI
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests <i>in vitro</i>	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'animal	OUI
<input type="checkbox"/> Réalisation de test <i>in vivo</i> chez l'homme	OUI
Si réalisation de tests <i>in vitro</i> :	
<input type="checkbox"/> Résistance à l'acidité gastrique	OUI
<input type="checkbox"/> Résistance aux acides biliaires	OUI
<input type="checkbox"/> Adhésion au mucus et / ou aux cellules épithéliales et aux lignées cellulaires humaines	NC
<input type="checkbox"/> Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	NC
<input type="checkbox"/> Capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces	NC
<input type="checkbox"/> Activité de l'hydrolase des sels biliaires	NON
<input type="checkbox"/> Résistance aux spermicides (pour les probiotiques utilisés par voie vaginale)	NON
<input type="checkbox"/> Réalisation d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> pour déterminer les effets bénéfiques pour la santé	OUI
<input type="checkbox"/> Si réalisation d'études <i>in vivo</i> chez l'homme : sont-elles randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo ? Un nombre suffisant de sujets est-il inclus pour obtenir une signification statistique ?	OUI
RELATIVES A LA REALISATION DE TESTS SUR L'INNOCUITE DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE	
INSCRIPTION DE LA SOUCHE PROBIOTIQUE A LA LISTE QPS	
<input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant la résistance aux antibiotiques <input type="checkbox"/> Réalisation de tests concernant le potentiel de transmission d'éléments génétiques à d'autres micro-organismes <input type="checkbox"/> Évaluation des effets secondaires lors d'études sur l'homme <input type="checkbox"/> Le probiotique est un Lactobacille, une Bifidobactérie ou un Lactocoque et n'a de ce fait aucune propriété pathogène ou de virulence	

Tableau 60 : Evaluation de la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

V. Elaboration d'un outil d'aide au conseil pour le pharmacien d'officine

Après avoir analysé une partie des différents probiotiques disponibles sur le marché officinal, l'objectif était d'élaborer un **outil d'aide au conseil pour le pharmacien d'officine**. Le but étant d'accompagner le pharmacien d'officine, dans le cadre d'un **conseil associé à une ordonnance** mais aussi dans le cadre d'un **conseil associé à une demande spontanée**.

Le conseil associé à une ordonnance :

Les connaissances et les compétences du pharmacien lui confèrent un rôle primordial dans la dispensation des ordonnances. Cette dispensation s'accompagne généralement d'un **conseil associé à une ordonnance** et celui-ci s'inscrit totalement dans notre mission d'éducateur de santé.

Avant tout conseil associé à une ordonnance, il faudra se poser la question de l'utilité de notre conseil associé. En effet, notre conseil pouvant déboucher sur la vente d'un produit à la charge du patient, il est essentiel de se demander si le produit faisant l'objet de notre conseil va permettre **d'améliorer l'efficacité** ou la **tolérance** du traitement.

Si nous estimons que le produit a un intérêt pour le patient, nous pouvons faire notre conseil associé. Tout d'abord, nous allons commencer par expliquer le traitement prescrit au patient, ensuite, nous prodiguerons les conseils hygiéno-diététiques adaptés et, pour finir, nous pourrions conseiller un ou des produit(s) probiotique(s) adapté(s) à la pathologie du patient en insistant sur la posologie et la durée du traitement (indispensables afin d'obtenir le résultat démontré dans l'étude).

Ainsi, notre conseil pourra être prodigué dans plusieurs situations : **augmenter l'efficacité** du traitement, **éviter d'éventuelles récurrences** de la pathologie ou encore **améliorer la tolérance** du traitement.

Le conseil associé à une demande spontanée :

« L'étude *Avenir Pharmacie* réalisée auprès de 414 pharmaciens titulaires d'officine et 1001 patients sur l'ensemble du territoire, entre le 21 février et le 6 mars 2018, s'est intéressée à « l'expérience patient en pharmacie ». Les chiffres sont on ne peut plus révélateurs : **pour 73% des patients, le pharmacien est avant tout un professionnel de santé**. Il est même considéré comme **le professionnel de santé le plus facilement accessible (63% des patients)**, devant le médecin (33%) et l'infirmier (4%). Près de **9 patients sur 10 font confiance à leur pharmacien pour leur donner des conseils appropriés en cas d'urgence**. »(222)

Véritable acteur de santé de proximité, le rôle du pharmacien ne se limite pas à la délivrance de médicaments, mais inclut également des **conseils personnalisés** aux patients.

Grâce, entre autres, à ces conseils personnalisés, le patient bénéficie d'une **meilleure prise en charge** et d'un **meilleur accompagnement** dans le suivi de son **traitement**, le maintien de son capital santé, son bien-être et la **prévention des maladies**.(222)

« Les missions du pharmacien ne cessent d'évoluer pour s'orienter davantage vers un **accompagnement personnalisé** des patients. Aujourd'hui, les patients se déplacent à l'officine non seulement pour se voir délivrer leur traitement mais aussi pour chercher des informations, des **conseils**, des services, trouver une oreille attentive... dans un climat de **confiance** et de **communication ouverte**. »(222)

En pratique, le conseil associé à une demande spontanée est fondamental pour plusieurs raisons : il permet d'une part de satisfaire à une demande, à un besoin du patient et il permet, d'autre part, de valoriser les connaissances et les compétences du pharmacien.

Le conseil associé à une demande spontanée s'inscrit donc dans une démarche de prise en charge globale du patient. Il permet, tout comme le conseil associé à une ordonnance, de conseiller un ou des produit(s) dans le but de diminuer ou d'améliorer les symptômes du patient, s'inscrivant ainsi dans un traitement personnalisé du patient. Il permet également de prévenir certaines maladies mais aussi, de limiter le risque de récurrence, s'inscrivant ainsi dans un objectif de prévention des maladies.

Un conseil de qualité permettra de satisfaire la demande du patient, de soulager ses symptômes et de mettre en valeur le rôle du pharmacien d'officine dans le cadre de la médication officinale.

A. Elaboration de l'outil d'aide au conseil

1. Objectif et contenu de l'outil

L'objectif était d'élaborer un outil faisant la **synthèse des analyses** faites précédemment sur les probiotiques disponibles à ce jour sur le marché officinal.

Cette synthèse permettra au pharmacien **d'identifier en fonction de chaque pathologie, l'arsenal thérapeutique dont il dispose sous forme de probiotiques.**

Nous essayerons pour chaque pathologie de **prioriser le conseil de certains probiotiques** par rapport à d'autres en fonction des diverses **recommandations** thérapeutiques existantes mais aussi en fonction des différentes **études** que nous avons abordées dans la partie précédente.

Nous conseillerons donc en 1^{ère} intention les produits dont la (ou les) souche(s) ont fait l'objet de preuves scientifiques (études *in vitro*, *in vivo* chez l'animal ou clinique) et qui sont recommandées par les sociétés savantes ou par différents documents de référence. Nous tiendrons également compte du niveau de preuve (selon l'*Oxford Centre for Evidence-Based medicine*, compris entre 1 et 5 (90)) attribué à la souche ou association de souches par la WGO (*World Gastroenterology Organisation*). (90)

Ainsi, pour répondre à une pathologie, le pharmacien pourra librement faire le choix d'**une souche** ou d'**une association de souches**, qui sera la plus adaptée au patient.

Nous nommerons en premier lieu le **produit probiotique** disponible sur le marché officinal (nom commercial associé à une photo du produit) et nous y associerons la **souche** ou **l'association de souches** qui le compose.

Pour plus de lisibilité, et pour une utilisation de l'outil facilitée :

- Nous avons incorporé les **photos** des différents produits.
- Pour les probiotiques conseillés chez les enfants, nous avons indiqué **à partir de quel âge le produit peut être utilisé.**
- Pour aider le pharmacien lors de son conseil associé à une ordonnance, nous avons ajouté en haut de chaque fiche conseil un encadré listant des médicaments et des produits auxquels les probiotiques peuvent être associés.

Nous avons utilisé un **code couleur** en fonction de si la souche ou l'association de souche est recommandée par la WGO (*World Gastroenterology Organisation*) :

- Le nom des souches recommandées sera coloré en **rouge**,
- Si la composition du produit en souche (et non en dose) correspond aux recommandations, un encadré **jaune « or »** le signalera,
- Afin de palier à un éventuel problème de dosage (du produit commercial), ne correspondant pas aux recommandations, nous avons fait le choix d'indiquer directement en dessous de chaque souche recommandée son « **dosage recommandé** » par la WGO.

Nous avons choisi d'élaborer l'outil d'aide au conseil sous la forme de **fiches conseils**. Ainsi, pour chaque pathologie, le pharmacien d'officine pourra directement aller chercher la fiche conseil correspondante et avoir directement une **vision globale** des probiotiques dont il dispose pour cette indication, du « plus recommandé » au « moins recommandé ».

Nous avons décidé de faire d'une part, des fiches conseils destinées à la prise en charge des **pathologies du nourrisson et de l'enfant**. Et d'autres part, des fiches conseils destinées à la prise en charge des **pathologies de l'adulte**.

Remarque : certains probiotiques figurants sur les fiches conseils destinées à la prise en charge des pathologies de l'adulte, peuvent dans certains cas, être utilisable également chez l'enfant en fonction de son âge.

Nous avons également réfléchi à un nom qui se veut simple et cohérent quant à l'utilité de l'outil et avons opté pour « **Guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques** ».

2. Portée du document

Nous allons présenter un guide pratique sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention et/ou le traitement de diverses pathologies. Ce guide est basé sur les preuves scientifiques disponibles et a été développé en suivant un déroulé en quatre étapes :

- 1- Evaluation et analyse des probiotiques disponibles sur le marché officinal français.
- 2- Identification des produits probiotiques disponibles pour chaque pathologie.
- 3- Classement des souches / associations de souches par pathologie, en fonction des différentes études réalisées, de leur efficacité, et des recommandations existantes (avec prise en compte du niveau de preuve).
- 4- Réalisation des fiches conseils en reliant les souches / associations de souches aux produits probiotiques commercialisés.

Le but de ce guide est d'informer en premier lieu le **pharmacien d'officine** de l'arsenal thérapeutique dont il dispose, en termes de probiotiques, pour une pathologie déterminée.

En second lieu, ce guide s'adresse aux autres professionnels de santé, et particulièrement aux **médecins** qui pourraient ainsi prescrire des probiotiques en complément du traitement « conventionnel » dans une démarche de **prise en charge globale** du patient.

3. Points importants et limites du guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques

Concernant les **produits probiotiques associant plusieurs souches**, nous avons décidé de recommander en premier lieu les produits probiotiques pour lesquels l'association de souches probiotiques a été testée, et non pour la seule espèce séparément, et pour lesquels l'efficacité de la composition a été prouvée.(144)

Tout comme Agamennone et al. dans l'élaboration de leur « guide pratique pour les probiotiques appliqués au cas de la diarrhée associée aux antibiotiques aux Pays-Bas »(144), nous nous devons de souligner certaines limites relatives à notre guide.

Il est intéressant de souligner que notre approche, privilégiant les souches ayant fait l'objet d'études, et faisant l'objet de recommandations, bien que nécessaire pour garantir une **prise de décision fondée sur des preuves**, est limitative, car il existe probablement certains produits sur le marché dont la composition exacte n'a pas été testée mais qui peuvent néanmoins être efficace.(144)

Une autre limite de notre guide est que nous nous sommes focalisés sur la ou les souche(s) composant le produit alors que la formulation du produit probiotique peut affecter son efficacité (résistance au milieu gastrique et au milieu intestinal par exemple).

« Outre la composition de la souche et la formulation du produit probiotique, des différences individuelles spécifiques (âge, état de santé spécifique, facteurs génétiques et différences dans la composition du microbiome intestinal) pourraient jouer un rôle dans l'efficacité des probiotiques. »(144)

Ainsi, certains facteurs individuels peuvent influencer l'incidence et la gravité des effets secondaires et l'efficacité des probiotiques.

« Par exemple, chaque individu a son propre microbiote unique, et l'impact d'un antibiotique donné sur la composition et la stabilité de différents écosystèmes microbiens peut être différent ; par conséquent, **une souche probiotique spécifique ou une combinaison de souches peut ne pas avoir la même efficacité pour chaque personne.** »(144)

Nous conseillons donc, particulièrement pour les patients ayant un microbiote « fragilisé » (par exemple ceux qui sont fréquemment traités avec des antibiotiques) d'**être flexible** et d'**essayer différents probiotiques jusqu'à ce que le plus efficace soit trouvé.** (144)

B. Identification des produits probiotiques disponibles pour une pathologie

Dans cette partie nous allons tout d'abord lister les pathologies pouvant être prise en charge par des probiotiques disponibles sur le marché officinal. Dans un second temps, nous classerons les probiotiques disponibles sur le marché officinal par pathologie.

Tableau 61 : Les 18 pathologies pouvant être prises en charge à l'officine par des probiotiques

Pathologies associées à des dysbioses du microbiote intestinal	
Diarrhée aiguë	Syndrome du côlon irritable (SCI) / Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)
Diarrhée chronique	
Diarrhée du voyageur (turista)	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn (MC) et
Diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)	rectocolite hémorragique (RCH)
Infection à Clostridium difficile	Colique du nourrisson
Constipation	Allergie / Atopie
Météorisme abdominal / Aérocolie	Surpoids / Obésité
	Infections hivernales
Pathologies associées à des dysbioses du microbiote vaginal	
Mycose vaginale à <i>Candida albicans</i>	Vaginose
Pathologies associées à des dysbioses du microbiote urinaire	
Cystite aiguë simple	
Pathologies associées à des dysbioses du microbiote buccal	
Carries / Parodontopathies	
Pathologies associées à des dysbioses du microbiote cutané	
Dermatite atopique	

Tableau 62 : Récapitulatif des 45 probiotiques dont dispose le pharmacien par laboratoire

Laboratoire PiLeJe	
LACTIBIANE Référence®	LACTIBIANE Buccodental®
LACTIBIANE Tolérance®	LACTIBIANE ALR®
LACTIBIANE ATB®	LACTIBIANE Iki®
LACTIBIANE Imedia®	LACTIBIANE Topic AD®
LACTIBIANE Cnd 10M®	BABYBIANE Imedia®
LACTIBIANE Immuno®	LACTICHOC®
LACTIBIANE Enfant gouttes®	LACTIPLUS®
LACTIBIANE Enfant®	FEMINABIANE Flore Vaginale®
LACTIBIANE Voyage®	FEMINABIANE CBU®
Laboratoire Procter & Gamble Heath France	
BION®3 SÉNIOR	BION®3 ÉQUILIBRE
BION®3 DÉFENSE JUNIOR	BION®3 ÉNERGIE CONTINUE
BION®3 DÉFENSE	
Laboratoire Nutergia	
ERGYPHILUS® Confort	ERGYPHILUS® Enfants
ERGYPHILUS® Plus	ERGYPHILUS® ATB
ERGYPHILUS® Intima	

Laboratoire Mayoly Spindler	
PROBIOLOG® FORT	PROBIOLOG® FLORVIS
PROBIOLOG® ATB	PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson
PROBIOLOG® TRANSIT	PROBIOLOG® DERMA
Laboratoire Biocodex	
ULTRA-LEVURE®	SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE®
ULTRA-BABY®	SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®
SYMBIOSYS Alflorex®	SYMBIOSYS DEFIBABY®
SYMBIOSYS SPAMODIA®	SYMBIOSYS CYTALIA®
SYMBIOSYS BIFIBABY®	SYMBIOSYS SATYLIA®
Laboratoire PediAct	
BioGaia® Protectis stilligoutte	

Tableau 63 : Les 45 probiotiques faisant partie de l'arsenal thérapeutique du pharmacien pour la prise en charge des 18 pathologies

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Turista	DAA	Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Constipation	Météorisme / Aérocolie	SCI / TFI	MICI : MC et RCH	Colique du nourrisson	Allergie / Atopie	Surpoids / Obésité	Infections hivernales	Mycose vaginale	Vaginose	Cystite aiguë simple	Carries / Parodontopathies	Dermatite atopique
LACTIBIANE Référence®																		
LACTIBIANE Tolérance®																		
LACTIBIANE ATB®																		
LACTIBIANE Imedia®																		
LACTIBIANE Cnd 10M®																		
LACTIBIANE Immuno®																		
LACTIBIANE Enfant gouttes®																		
LACTIBIANE Enfant®																		
LACTIBIANE Voyage®																		
LACTIBIANE Buccodental®																		
LACTIBIANE ALR®																		

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Turista	DAA	Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Constipation	Météorisme / Aérocolie	SCI / TFI	MICI : MC et RCH	Colique du nourrisson	Allergie / Atopie	Surpoids / Obésité	Infections hivernales	Mycose vaginale	Vaginose	Cystite aiguë simple	Carries / Parodontopathies	Dermatite atopique
LACTIBIANE Iki®		■							■									
LACTIBIANE Topic AD®																		■
BABYBIANE Imedia®	■			■														
LACTIHOOC®		■						■	■									
LACTIPLUS®							■	■										
FEMINABIAN E Flore Vaginale®													■					
FEMINABIAN E CBU®																■		
BION®3 SÉNIOR													■					
BION®3 DÉFENSE JUNIOR													■					
BION®3 DÉFENSE													■					
BION®3 ÉQUILIBRE													■					
BION®3 ÉNERGIE CONTINUE													■					
ERGYPHILUS® Confort						■	■	■	■									
ERGYPHILUS® Plus	■		■		■								■					
ERGYPHILUS® Intima														■		■		
ERGYPHILUS® Enfants	■			■	■			■					■					
ERGYPHILUS® ATB				■														
PROBIOLOG® FORT				■														

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Turista	DAA	Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Constipation	Météorisme / Aérocolie	SCI / TFI	MICI : MC et RCH	Colique du nourrisson	Allergie / Atopie	Surpoids / Obésité	Infections hivernales	Mycose vaginale	Vaginose	Cystite aiguë simple	Carries / Parodontopathies	Dermatite atopique
PROBIOLOG® ATB																		
PROBIOLOG® TRANSIT																		
PROBIOLOG® FLORVIS																		
PROBIOLOG® DIA Enfant- nourrisson																		
PROBIOLOG® DERMA																		
ULTRA- LEVURE®																		
ULTRA- BABY®																		
SYMBIOSYS Alflorex®																		
SYMBIOSYS SPAMODIA®																		
SYMBIOSYS BIFIBABY®																		
SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE®																		
SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT®																		
SYMBIOSYS DEFIBABY®																		
SYMBIOSYS CYTALIA®																		
SYMBIOSYS SATYLIA®																		
BioGaia® Protectis stilligoutte																		

C. Documents à l'appui et recommandations existantes

Dans cette partie nous allons expliquer sur quels documents et quelles recommandations nous nous sommes appuyés pour classer les souches / associations de souches en fonction de leur efficacité et des recommandations existantes.

Pour classer les probiotiques du « plus recommandé » au « moins recommandé », nous nous sommes appuyés sur les documents suivants :

Pour les pathologies des enfants :

- Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017 par Guarner et al. (90)
- Le document « Conseils sur l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique chez les enfants atteints de certaines conditions cliniques et dans des groupes vulnérables spécifiques » publié en 2018 par Hojsak et al. (99)
- Le document « Utilisation des probiotiques pour la prise en charge de la gastro-entérite aiguë : un document de position du groupe de travail ESPGHAN sur les probiotiques et les prébiotiques » publié en 2014 par Szajewska et al. (158)
- Le document « Lignes directrices factuelles pour la prise en charge de la gastro-entérite aiguë chez les enfants en Europe : mise à jour 2014 » publié par l'ESPGHAN (Guarino et al.). (159)
- Le document « Probiotiques pour la prévention et le traitement de la diarrhée » publié en 2015 par Guarino et al. (145)
- Le document « Probiotiques pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants ». (114)

Pour les pathologies des adultes :

- Le document des « Directives mondiales de l'Organisation mondiale de la gastroentérologie portant sur les probiotiques et prébiotiques » publié en 2017 par Guarner et al. (90)
- Le document « Probiotiques pour la prévention et le traitement de la diarrhée » publié en 2015 par Guarino et al. (145)
- Le « Guide pratique pour les probiotiques appliqués au cas de la diarrhée associée aux antibiotiques aux Pays-Bas » (144)

En plus de ces différents documents nous nous sommes appuyés sur un tableau récapitulatif réalisé par Mme ROBERTS Charline dans la cadre de sa thèse « Flore intestinale et probiotiques : Etat des lieux des connaissances et perspectives de recherche » publiée en mars 2019.(223)

Ce tableau « regroupe l'ensemble des conclusions émises par les différentes organisations scientifiques ou groupes d'experts ayant étudié les probiotiques. Hormis pour quelques indications telles que les diarrhées liées à un épisode de gastro-entérite ou à la prise d'antibiotique, les organisations scientifiques n'ont pas émis de recommandations précises quant à l'utilisation des probiotiques. Elles estiment manquer de preuves solides permettant de conclure à l'efficacité de telle ou telle souche et au contraire à l'inefficacité de telle ou telle autre dans chacune des indications. » (223)

Tableau 64 : Résumé des recommandations actuelles élaborées par des organisations scientifiques ou des groupes d'experts sur l'utilisation des probiotiques (219)

Indications	Organisations scientifiques	Avis et recommandations
Traitement de gastro-entérite aiguë	ESPGHAN 2014	L'utilisation des probiotiques suivants peut être envisagée dans la prise en charge des enfants atteints de gastro-entérite aiguë en complément de la réhydratation: - LGG (preuves de faible qualité ; forte recommandation) ; - Saccharomyces boulardii (preuves de faible qualité ; forte recommandation) ; - Lactobacillus reuteri DSM 17938 (preuves de très faible qualité ; faible recommandation).
	WGO 2013	Il a été confirmé que différentes souches probiotiques, incluant LGG , Saccharomyces cerevisiae boulardii , Lactobacillus reuteri ATCC 55730 et Lactobacillus casei DN-114001 , sont utiles pour réduire la sévérité et la durée de diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants.
Prévention des diarrhées liées aux antibiotiques (DAA)	WGO 2013	Il y a des preuves solides de l'efficacité de Saccharomyces boulardii et LGG chez les adultes ou enfants qui reçoivent un traitement antibiotique.
	ESPGHAN 2016	Si l'utilisation de probiotiques pour prévenir la DAA est considérée en raison de l'existence de facteurs de risques*, l'utilisation de LGG ou Saccharomyces boulardii est recommandée. (pour les deux, preuves de qualité modérée, forte recommandation) *Facteurs de risques : classe de l'antibiotique, durée du traitement, âge, nécessité d'une hospitalisation, comorbidités, antécédents de DAA.
Syndrome de l'intestin irritable	ACG 2014	Les probiotiques, pris dans leur ensemble, améliorent les symptômes globaux, les ballonnements et les flatulences. Toutefois, aucune recommandation concernant les espèces, les préparations ou les souches ne peut être faite en raison de données insuffisantes ou contradictoires. (preuves de faible qualité ; faible recommandation)
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	The Maastricht consensus on the management of <i>Helicobacter pylori</i> 2012	Certains probiotiques ont montré des résultats prometteurs en tant que traitement adjuvant pour réduire les effets indésirables.
Constipation	Enfants : ESPGHAN/NASPGHAN 2014	Les preuves ne soutiennent pas l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la constipation de l'enfant.
	Adultes : ACG 2014	Il n'y a pas assez de preuves pour recommander l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la constipation de l'adulte. (preuves de très faible qualité ; faible recommandation)
Rectocolite hémorragique	Enfants : ECCO/ESPGHAN 2012	VSL#3 peut être considéré comme un traitement efficace dans le maintien en rémission des patients. Toutefois, cette recommandation est basée sur des preuves limitées. (Non disponible en France)
	Adultes : ECCO 2012	Escherichia coli Nissle est une alternative efficace dans le maintien en rémission. (Non disponible en France)
Maladie de Crohn	Enfants : ECCO/ESPGHAN 2014	Pas suffisamment de preuves pour suggérer que les probiotiques sont bénéfiques dans l'induction ou le maintien rémission.
	Adultes : ECCO 2010	Pas suffisamment de preuves pour suggérer que les probiotiques sont bénéfiques dans l'induction ou le maintien rémission.
Allergie	WAO 2015	La supplémentation en probiotiques ne peut pas être recommandée pour réduire les risques d'allergies chez les enfants. Toutefois, la WAO considère qu'il y a un probable avantage à utiliser des probiotiques pour prévenir l'eczéma. Elle suggère l'utilisation de probiotiques : - chez les femmes enceintes dont le risque d'avoir un enfant allergique est élevé ; - chez les femmes allaitant un enfant dont le risque de développer une allergie est élevé ; - chez les nourrissons à haut risque de développer une allergie. (recommandation conditionnelle, preuves de très faible qualité)

D. Guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques

1. Précautions d'emploi

Avant la lecture de ce guide, rappelons les principales précautions d'emploi relatives à l'utilisation de probiotiques.

En l'absence d'études spécifiques, les probiotiques doivent être évités chez : (224)

- Les **femmes enceintes ou allaitantes**
- Les **enfants prématurés**
- Les **personnes souffrant d'un déficit immunitaire**
- Les **personnes portant un cathéter intraveineux**

Bien que généralement très bien tolérés, les probiotiques peuvent quelques fois provoquer des effets indésirables tels que des **ballonnements**, des **gaz** et une **constipation**.(224)

2. Sensibilité de la souche probiotique aux antibiotiques

Quand on conseille un probiotique en prévention de la **diarrhée associée aux antibiotiques**, il faut toujours avoir en tête que les souches probiotiques utilisées peuvent être sensibles à l'antibiotique prescrit. (225)

Une étude a été réalisée en 2017, son objectif principal était de déterminer la sensibilité *in vitro* des souches collectées à partir de probiotiques commercialisés, aux antibiotiques utilisés pour traiter les infections communautaires.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 16 antibiotiques ont été déterminées.

Les résultats ont prouvé que **les probiotiques bactériens sont généralement sensibles à la plupart des antibiotiques prescrits** administrés par voie orale, tandis que les probiotiques de levure, tels que *Saccharomyces boulardii*, y sont résistants. (226)

Lors d'un traitement antibiotique, **le choix du probiotique devrait tenir compte de la sensibilité de celui-ci aux antibiotiques**. (226)

C'est pour cette raison que nous recommandons de consulter systématiquement le tableau ci-dessous avant de faire le choix de tel ou tel probiotique.

Au vu de cette étude, nous déconseillons d'administrer simultanément un antibiotique et un probiotique. Afin que les probiotiques conservent une efficacité maximale, il est préférable de conseiller au patient de les **prendre à au moins deux heures de distance du traitement antibiotique**. Ainsi, les effets bénéfiques des probiotiques ont moins de chances d'être diminués par l'antibiothérapie. De plus, il est important de commencer la prise de probiotiques dès le premier jour de l'antibiothérapie et il est pertinent de poursuivre la prise de probiotiques 7 jours après la fin de l'antibiothérapie.

De plus, nous rappelons que les souches conseillées en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques ont généralement fait l'objet d'études comparant l'administration antibiotique + placebo à l'administration antibiotique + probiotique. Les souches probiotiques ont donc pour la plupart prouvé leur efficacité lors d'une administration concomitante d'antibiotique.

Figure 23 : Carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique, d'après Neut et al. (222)

Sensibilité aux antibiotiques	Pénicillines				Céphalosporines			Macrolides			Fluoro-quinolones		Autres		
	Pénicilline	Oxacilline	Amoxicilline	Amoxicilline / ac. clavulanique	Cefuroxime	Cefpodoxime	Cefixime	Azithromycine	Clarithromycine	Clindamycine	Pristinamycine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Doxycycline	Cotrimoxazole
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM17938															
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35															
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5															
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12/DSM 15954															
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101															
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102															
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103															
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104															
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801															
<i>Bacillus clausii</i> OC Souche inconnue															
<i>Bacillus clausii</i> NR Souche inconnue															
<i>Bacillus clausii</i> SIN Souche inconnue															
<i>Bacillus clausii</i> T Souche inconnue															
<i>Lactobacillus paracasei</i> Souche inconnue															
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Souche inconnue															
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Souche inconnue															
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103/ LGM 18243															
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745															

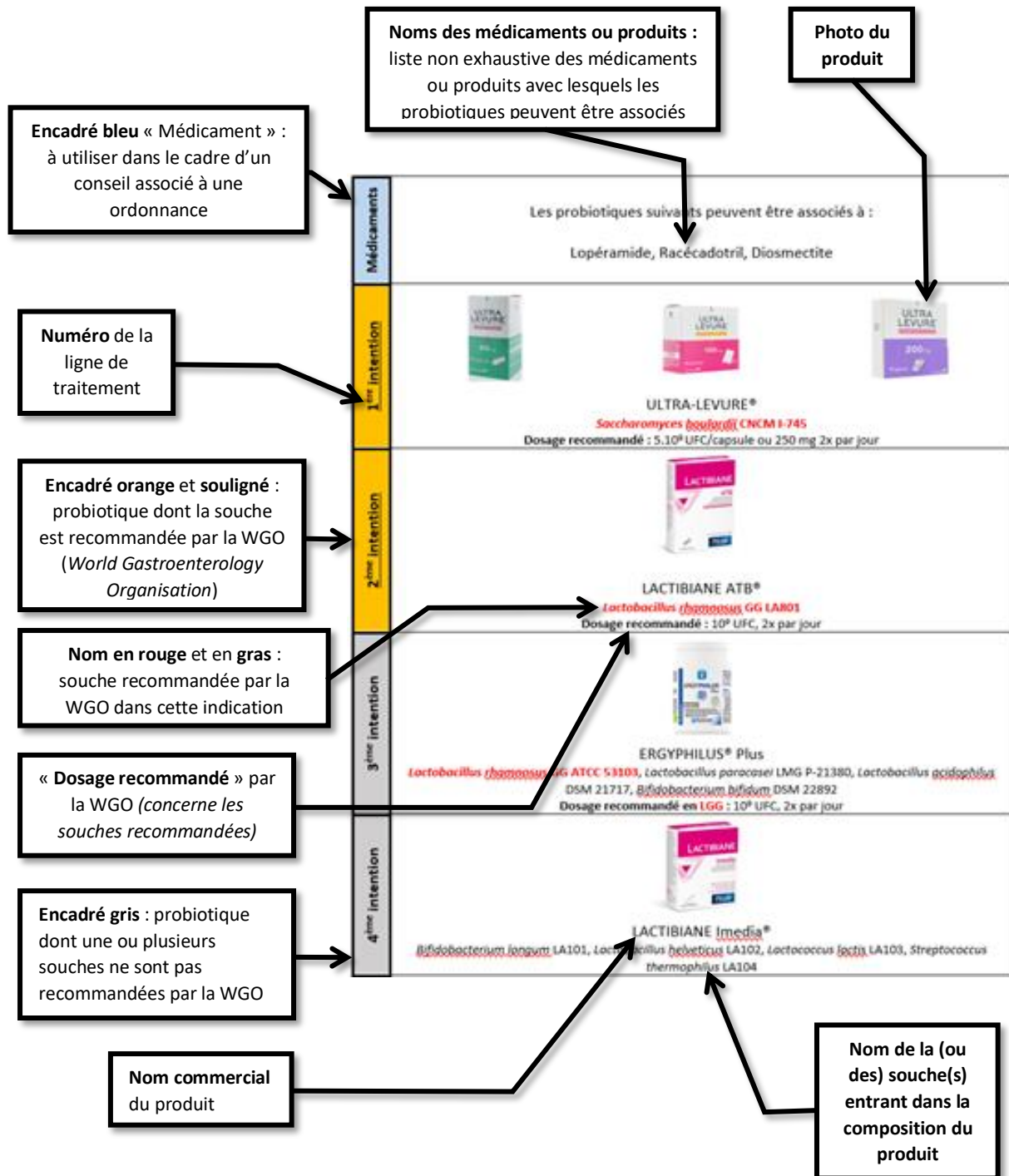
Figure 24 : Adaptation de la carte de sensibilité de Neut et al. aux souches probiotiques faisant parties des produits probiotiques que nous avons analysé

Sensibilité aux antibiotiques	Pénicillines				Céphalosporines			Macrolides			Fluoro-quinolones		Autres			
	Pénicilline	Oxacilline	Amoxicilline	Amoxicilline / ac. clavulanique	Cefuroxime	Cefpodoxime	Cefixime	Azithromycine	Clarithromycine	Clindamycine	Pristinamycine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Doxycycline	Cotrimoxazole	Métronidazole
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM17938																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5																
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12/DSM 15954																
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101																
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102																
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103																
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104																
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801																
<i>Lactobacillus paracasei</i> Souche inconnue																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Souche inconnue																
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Souche inconnue																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103/ LGM 18243																
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745																





Légende :

	Souche contenue dans BioGaia® Protectis stilligoutte
	Souches contenues dans PROBIOLOG® FORT et PROBIOLOG® ATB
	Souches contenues dans plusieurs produits de la gamme LACTIBIANE®
	Souche contenue dans LACTIBIANE ATB® , BABYBIANE Imedia® (et d'autres produits LACTIBIANE®)
	Souche contenue dans ERGYPHILUS® Plus
	Souches contenues dans plusieurs produits de la gamme ERGYPHILUS®
	Souche contenue dans de nombreux produits (dont PROBIOLOG® DIA et ERGYPHILUS® ATB)
	Souche contenue dans ULTRA-LEVURE® et ULTRA-BABY®

3. Légende de lecture des fiches conseil du guide pratique






4. Probiotiques conseillés chez les adultes
 - a) Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée aiguë






Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Lopéramide, Racécadotril, Diosmectite</p>
1^{ère} intention	 <p>ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 5.10⁹ UFC/capsule ou 250 mg 2x par jour</p>
2^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE ATB® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801 Dosage recommandé : 10⁹ UFC, 2x par jour</p>
3^{ème} intention	 <p>ERGYPHILUS® Plus <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 Dosage recommandé en LGG : 10⁹ UFC, 2x par jour</p>
4^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Imedia® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104</p>

b) Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée chronique






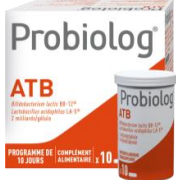

La diarrhée chronique peut également être un symptôme d'une maladie bien définie (SCI, MICI).

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Lopéramide, Racécadotril, Diosmectite</p>
1 ^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Tolérance® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA303, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304</p> </div>
2 ^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>LACTICHOC® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304, <i>Bifidobacterium bifidum</i> LA803, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA804, <i>Bifidobacterium breve</i> LA805, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801, <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA807</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Iki® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302</p> </div> </div>



c) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée du voyageur (turista)

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Lopéramide ; Racécadotril ; Diosmectite ; répulsifs anti-moustiques : CINQ SUR CINQ TROPIC®, INSECT ECRAN®... ; chimioprophylaxie du paludisme : Chloroquine, Méfloquine, Atovaquone + Proguanil, DOXYPALU®...</p>
1 ^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">    </div> <p style="text-align: center;">ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745</p>
2 ^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">LACTIBIANE Voyage® <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus casei</i> LA205, <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301</p>
3 ^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">ERGYPHILUS® Plus <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>





d) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés aux antibiotiques (en particulier ceux à large spectre d'action).</p> <p>Ex : Amoxicilline + Acide clavulanique, Amoxicilline, Céfixime, Cefpodoxime, Josamycine, Azithromycine, Doxycycline, Lymécycline, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Ofloxacine, Fosfomycine-Trométamol, Nitrofurantoïne...</p> <p>⚠ ATTENTION : Pensez à consulter la carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique.</p>
1^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">    </div> <p style="text-align: center;">ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 5.10⁹ UFC/capsule ou 250 mg 2x par jour</p>
2^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;">  </div> <p style="text-align: center;">LACTIBIANE ATB® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801 Dosage recommandé : 10¹⁰ UFC/capsule 2x par jour</p>
3^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;">  </div> <p style="text-align: center;">BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Dosage recommandé : 1.10⁸ UFC 2x par jour</p>
4^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>PROBIOLOG® ATB <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>PROBIOLOG® FORT <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5</p> </div> </div>






e) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés aux antibiotiques (en particulier ceux à large spectre d'action).</p> <p>Ex : Amoxicilline + Acide clavulanique, Amoxicilline, Céfixime, Cefpodoxime, Josamycine, Azithromycine, Doxycycline, Lymécycline, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Ofloxacine, Fosfomycine-Trométamol, Nitrofurantoïne...</p> <p>⚠ ATTENTION : Pensez à consulter la carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique.</p>
1^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">    </div> <p style="text-align: center;">ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 5.10⁹ UFC/capsule ou 250 mg 2x par jour</p>
2^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">ERGYPHILUS® Plus <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>





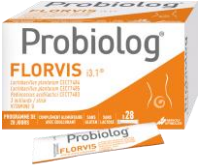

f) Probiotiques conseillés pour le traitement de la constipation chronique





Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Lactulose ; Lactitol : IMPORTAL® ; Macrogol ; Ispaghul (graines de Psyllium) : PSYLIA®, SPAGULAX®, TRANSILANE®</p>
1^{ère} intention	 <p>BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Dosage recommandé : 1.10⁸ UFC 2x par jour</p>
2^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>PROBIOLOG® TRANSIT <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BS01</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>ERGYPHILUS® Confort <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Référence® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104</p> </div> </div>

g) Probiotiques conseillés pour la prise en charge du météorisme abdominal / aérocolie

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>CARBOLEVURE®, CARBOSYLANE®, CARBOSYMAG®, CHARBON de BELLOC®</p>
1 ^{ère} intention	 <p>ERGYPHILUS® Confort <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>
2 ^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="491 860 651 1025">  <p>LACTIBIANE Imedia® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104</p> </div> <div data-bbox="1043 853 1214 1016">  <p>PROBIOLOG® TRANSIT <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BS01</p> </div> </div>
3 ^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="491 1180 655 1391">  <p>LACTIPLUS <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806</p> </div> <div data-bbox="1043 1189 1203 1384">  <p>SYMBIOSYS Alflorex® <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624</p> </div> </div>

h) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de syndrome du côlon irritable (SCI) / Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)


Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à : Trimébutine ; Pinavérium : DICETEL® ; Mébévérine : DUSPATALIN® ; Alvérine citrate : DOLOSPASMYL®, METEOSPASMYL® ; Phloroglucinol : SPASFON®</p> <p>+ les médicaments utilisés dans le météorisme + les médicaments utilisés dans la constipation chronique + les médicaments utilisés dans la diarrhée chronique</p>
1^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  <p>SYMBIOSYS Alflorex® <i>Bifidobacterium infantis 35624</i> Dosage recommandé : 10⁸ UFC, 1x par jour</p> </div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <p style="text-align: center;">ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i> Dosage recommandé : 5.10⁹ UFC/capsule ou 250 mg 2x par jour</p>
2^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>PROBIOLOG® FLORVIS <i>Lactobacillus plantarum CECT7484, Lactobacillus plantarum CECT7485, Pediococcus acidilactici CECT7483</i> Dosage recommandé : 3 à 6.10⁹ UFC/capsule, 1x par jour</p> </div> <p style="text-align: center;">Remarque : prise en charge du SII à prédominance de diarrhées</p>
3^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Référence® <i>Bifidobacterium longum LA101, Lactobacillus helveticus LA102, Lactococcus lactis LA103, Streptococcus thermophilus LA104</i></p> </div> <p style="text-align: center;">Remarque : prise en charge du SII à prédominance de constipation et de douleurs abdominales</p>

4 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Tolérance® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA303, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304</p> <p>Remarque : prise en charge du SII à prédominance de diarrhées et de douleurs abdominales</p>	 <p>LACTIPLUS <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806</p>	 <p>ERGYPHILUS® Confort <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>
5 ^{ème} intention	 <p>LACTICHOC® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304, <i>Bifidobacterium bifidum</i> LA803, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA804, <i>Bifidobacterium breve</i> LA805, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801, <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA807</p>		


i) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH)

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à : Mésalazine (5-ASA) : PENTASA®, ROWASA®, FIVASA® ; Sulfasalazine : SALAZOPYRINE® + les antispasmodiques utilisés dans le SCI + les médicaments utilisés dans la diarrhée chronique</p>		
1 ^{ère} intention	 <p>LACTIBIANE Iki® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302</p>	 <p>LACTICHOC® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304, <i>Bifidobacterium bifidum</i> LA803, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA804, <i>Bifidobacterium breve</i> LA805, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801, <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA807</p>	 <p>ERGYPHILUS® Confort <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>

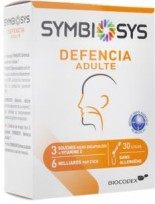




j) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de l'allergie / atopie

Médicaments	<p>Le probiotique suivant peuvent être associé à :</p> <p>Desloratadine, Bilastine, Loratadine, Ebastine, Fexofénadine, Cétirizine, Rupatadine, Lévocétirizine</p> <p>+ les médicaments antiasthmatiques : VENTOLINE®, SERETIDE®, FLIXOTIDE® ...</p> <p>+ les médicaments utilisés dans la rhinite allergique : GRAZAX®, ORALAIR®, ACARIZAX®, RHINOMAXIL®, AVAMYS®, NASONEX®, RHINOCORT®, DYMISTA®, ALLERGODIL® ...</p>
1 ^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE ALR® <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302</p> </div>

k) Probiotiques conseillés pour la prise en charge du surpoids / obésité

1 ^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  <p>SYMBIOSYS SATYLIA® <i>Hafnia alvei</i> HA4597</p> </div>
2 ^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Tolérance® <i>Bifidobacterium lactis</i> LA303, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302, <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304</p> </div>

l) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des infections hivernales

1 ^{ère} intention	 <p>SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE® <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR04, <i>Lactobacillus plantarum</i> LP02</p>
2 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Immuno® <i>Lactobacillus paracasei</i> LA802, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201</p>
3 ^{ème} intention	 <p>BION®3 SÉNIOR, BION®3 DÉFENSE, BION®3 ÉQUILIBRE, BION®3 ÉNERGIE CONTINUE <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3</p>
4 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Référence® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104</p>
5 ^{ème} intention	 <p>ERGYPHILUS® Plus <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892</p>

m) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Miconazole : GYNO-DAKTARIN® ; Econazole : GYNO-PEVARYL® ; Fenticonazole : LOMEXIN® ; Sertaconazole : MONAZOL® ; Fluconazole : BEAGYNE®, OROFLUCO®</p>
1 ^{ère} intention	 <p>FEMINABIANE Flore Vaginale® <i>Lactobacillus plantarum</i> LA901</p>
2 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Cnd 10M® <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA401 candidis</p>  <p>ERGYPHILUS® Intima <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Lactobacillus gasseri</i> LMG 26661, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716</p>

n) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des vaginoses

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>FLAGYL®, POLYGYNAX®, BETADINE VAGINALE®</p>
1 ^{ère} intention	 <p>LACTIBIANE Cnd 10M® <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA401 candidis</p>  <p>ERGYPHILUS® Intima <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Lactobacillus gasseri</i> LMG 26661, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716</p>

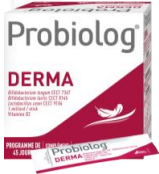


o) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la cystite aiguë simple

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à :</p> <p>Fosfomycine-Trométamol : MONURIL® ; Pivmécillinam : SELEXID® ; Nitrofurantoïne : FURADANTINE®</p>
1^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>SYMBIOSYS CYTALIA® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR06 (DSM 21981), <i>Lactobacillus plantarum</i> LP02 (LMG P-21020)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>FEMINABIANE CBU® <i>Lactobacillus helveticus</i> LA401, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716</p> </div> </div>
2^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Cnd 10M® <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA401 <i>candis</i></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>ERGYPHILUS® Intima <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717, <i>Lactobacillus gasseri</i> LMG 26661, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716</p> </div> </div>

p) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des caries / parodontopathies

Médicaments	<p>Le probiotique suivant peut être associé à :</p> <p>Brosse à dent à poils souples ; dentifrice fluoré : FLUOCARIL®, SENSODYNE®, MERIDOL® ; fil dentaire ; brossettes interdentaires ; bain de bouche antiseptique : ELUDRIL®, PAROEX®, PREXIDINE® ; dentifrice anti-saignement des gencives : ARTHRODONT®, PARODONTAX® ; Amoxicilline ; Amoxicilline + Acide clavulanique ; Métronidazole + Spiramycine</p>
1^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  <p>LACTIBIANE Buccodental® <i>Lactobacillus paracasei</i> LA802</p> </div>


q) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la dermatite atopique

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peut être associés à :</p> <p>BETNEVAL®, DIPROSONE®, FLIXOVATE®, LOCOÏD®, NERISONE®, LOCAPRED®, TRIDESONIT®...</p>
1 ^{ère} intention	 <p>PROBIOLOG® DERMA</p> <p><i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347, <i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104</p>
2 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE ALR®</p> <p><i>Lactobacillus salivarius</i> LA302</p>
3 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Topic AD®</p> <p><i>Lactobacillus ferment</i> lysate</p>

5. Probiotiques conseillés chez les enfants

a) Probiotiques conseillés pour le traitement de la diarrhée aiguë (gastroentérite aiguë)









Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à : Lopéramide ; Racécadotril : TIORFAN Nourrissons®, TIORFAN Enfants® ; Diosmectite ; solutions de réhydratation orale : ADIARIL® ...</p>			
1 ^{ère} intention	 <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>BABYBIANE Imedia® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801 Dosage recommandé : $\geq 10^{10}$ UFC/jour (typiquement 5–7 jours)</p>	 <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson à partir de la diversification alimentaire (entre 4 et 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosage recommandé : $\geq 10^{10}$ UFC/jour (typiquement 5–7 jours)</p>		
1 ^{ère} intention	 <p>Utilisable chez les enfants dès la naissance</p> <p>ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)</p>	 <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans</p>	 <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</p>	 <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</p> <p>ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)</p>
2 ^{ème} intention	 <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson dès la naissance.</p> <p>BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Dosage recommandé : 10^8 à 4.10^8 UFC (typiquement 5–7 jours)</p>			

3^{ème} intention	 <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>ERGYPHILUS® Enfants <i>Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103</i>, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716, <i>Bifidobacterium infantis</i> DMS 24687</p> <p>Dosage recommandé en LGG : $\geq 10^{10}$ UFC/jour (typiquement 5–7 jours)</p>
----------------------------------	---














b) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la diarrhée du voyageur (turista)

Médicaments	Les probiotiques suivants peuvent être associés à :			
	Lopéramide ; Racécadotril : TIORFAN Nourrissons®, TIORFAN Enfants® ; Diosmectite ; solutions de réhydratation orale : ADIARIL®... ; répulsifs anti-moustiques : MOUSTIDOSE®, CINQ SUR CINQ TROPIC®, INSECT ECRAN®... ; chimioprophylaxie du paludisme : Chloroquine, Méfloquine, MALARONE ENFANT®, DOXYPALU®...			
1^{ère} intention				
	Utilisable chez les enfants dès la naissance	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans
	ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)	ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)		





c) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA)

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés aux antibiotiques (en particulier ceux à large spectre d'action).</p> <p>Ex : Amoxicilline + Acide clavulanique ; Amoxicilline ; Céfixime : OROKEN® ; Cefpodoxime, Josamycine : JOSACINE® ; Azithromycine : ZITHROMAX® ; Doxycycline ; Lymécycline...</p> <p>⚠ ATTENTION : Pensez à consulter la carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique.</p>
1^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>BABYBIANE Imedia® <i>Lactobacillus rhamnosus GG LA801</i> Dosage recommandé : 1 à 2. 10¹⁰ UFC</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson à partir de la diversification alimentaire (entre 4 et 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson <i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i> Dosage recommandé : 1 à 2. 10¹⁰ UFC</p> </div> </div>
1^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Utilisable chez les enfants dès la naissance</p> <p>ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i> Dosage recommandé : 250–500 mg/jour</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i> Dosage recommandé : 250–500 mg/jour</p>
2^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>ERGYPHILUS® Enfants <i>Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103, Lactobacillus fermentum CECT 5716, Bifidobacterium infantis DMS 24687</i> Dosage recommandé en LGG : 1 à 2. 10¹⁰ UFC</p> </div>
3^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson dès la naissance.</p> <p>BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i></p> </div>

d) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*



Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés aux antibiotiques (en particulier ceux à large spectre d'action).</p> <p>Ex : Amoxicilline + Acide clavulanique ; Amoxicilline ; Céfixime : OROKEN® ; Cefpodoxime ; Josamycine : JOSACINE® ; Azithromycine : ZITHROMAX® ; Doxycycline ; Lymécycline...</p> <p>⚠ ATTENTION : Pensez à consulter la carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique.</p>												
1^{ère} intention	<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td data-bbox="359 622 523 772"></td> <td data-bbox="630 622 801 772"></td> <td data-bbox="933 604 1050 788"></td> <td data-bbox="1184 609 1348 779"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 797 552 898">Utilisable chez les enfants dès la naissance</td> <td data-bbox="595 797 842 898">Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans</td> <td data-bbox="869 797 1117 898">Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</td> <td data-bbox="1142 797 1390 898">Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 913 560 1061"> ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour </td> <td colspan="3" data-bbox="791 943 1197 1032"> ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour </td> </tr> </table>					Utilisable chez les enfants dès la naissance	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans	ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour	ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour		
													
Utilisable chez les enfants dès la naissance	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans										
ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour	ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 Dosage recommandé : 250–500 mg/jour												
2^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>ERGYPHILUS® Enfants <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716, <i>Bifidobacterium infantis</i> DMS 24687</p>												

e) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des douleurs abdominales liées aux maladies gastro-intestinales fonctionnelles et du syndrome du côlon irritable (SCI)



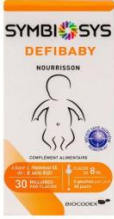




Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peuvent être associés à : Trimébutine : DEBRIDAT® ; Phloroglucinol : SPASFON-LYOC®</p> <p>+ les médicaments utilisés dans la constipation chronique : FORLAX 4g®, MOVICOL ENFANT®</p> <p>+ les médicaments utilisés dans la diarrhée</p>
1 ^{ère} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson dès la naissance.</p> <p>BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Dosage recommandé : 10⁸ UFC/jour pendant 4 semaines</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson à partir de la diversification alimentaire (entre 4 et 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosage recommandé : 10¹⁰ à 10¹¹ UFC, 2x par jour</p> </div> </div>
2 ^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>Destiné à l'enfant à partir de 6 mois.</p> <p>SYMBIOSYS SPAMODIA® <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (53103), <i>Bifidobacterium infantis</i> BI02 (DSM 24687), <i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02 (DSM 23878) Dosage recommandé en LGG : 10¹⁰ à 10¹¹ UFC, 2x par jour</p> </div>
3 ^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  <p>Utilisable dès la naissance.</p> <p>ERGYPHILUS® Enfants <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716, <i>Bifidobacterium infantis</i> DMS 24687 Dosage recommandé en LGG : 10¹⁰ à 10¹¹ UFC, 2x par jour</p> </div>

4 ^{ème} intention				
	Utilisable chez les enfants dès la naissance ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans

f) Probiotiques conseillés pour la prévention et le traitement de la colique du nourrisson

Médicaments	Les probiotiques suivants peuvent être associés à : Lait sans lactose : GALLIA Diargal®... ; lait anti-colique : NOVALAC AC®, PICOT AC®, GUIGOZ AC®... ; lait pour allergie aux protéines de lait de vache : NOVALAC Allernova®, MODILAC Riz®, PEPTICATE SYNEO®, NUTRAMIGEN LGG®... ; Julep gommeux
1 ^{ère} intention	 <p>Destiné au nourrisson dès la naissance. BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 Dosage recommandé en prévention : 10⁸ UFC, 1x par jour, jusqu'à l'âge de 3 mois Dosage recommandé en traitement : 10⁸ UFC, 1x par jour, pendant 21 jours</p>
2 ^{ème} intention	 <p>Destiné au nourrisson dès la naissance. SYMBIOSYS BIFIBABY® <i>Bifidobacterium breve</i> BR03 (DSM 16604), <i>Bifidobacterium breve</i> B632 (DSM 24706)</p>

g) Probiotiques conseillés en prévention des infections des voies respiratoires supérieures pendant l'hiver

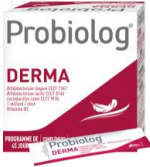




1^{ère} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson à partir de la diversification alimentaire (entre 4 et 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG® DIA Enfant-nourrisson <i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i></p>
2^{ème} intention	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Destiné à l'enfant et au nourrisson dès la naissance.</p> <p>BioGaia® Gouttes <i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i></p> <p>Dosage recommandé : 10⁸ UFC/jour pendant 3 mois</p>
3^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Destiné au nourrisson dès la naissance jusqu'à 3 ans.</p> <p>SYMBIOSYS DEFIBABY® <i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103), Bifidobacterium lactis BS01 (LMG P-21384)</i></p> </div> <div style="width: 45%;"> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Destiné à l'enfant dès 3 ans.</p> <p>SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT® <i>Bifidobacterium lactis BS01, Lactobacillus rhamnosus GG</i></p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="width: 30%;"> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Utilisable chez l'enfant dès la naissance.</p> <p>LACTIBIANE Enfant gouttes® <i>Bifidobacterium longum LA101, Lactobacillus helveticus LA102, Lactococcus lactis LA103, Streptococcus thermophilus LA104, Lactobacillus rhamnosus GG LA801</i></p> </div> <div style="width: 30%;"> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Utilisable chez l'enfant dès 6 mois.</p> <p>LACTIBIANE Enfant® <i>Bifidobacterium longum LA101, Lactobacillus helveticus LA102, Lactococcus lactis LA103, Streptococcus thermophilus LA104, Lactobacillus rhamnosus GG LA801</i></p> </div> <div style="width: 30%;"> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Utilisable chez l'enfant dès la naissance.</p> <p>ERGYPHILUS® Enfants <i>Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103, Lactobacillus fermentum CECT 5716, Bifidobacterium infantis DMS 24687</i></p> </div> </div>

4^{ème} intention	 <p>Utilisable chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.</p> <p>BION®3 DÉFENSE JUNIOR <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3</p>
----------------------------------	--

h) Probiotiques conseillés pour la prise en charge des caries / parodontopathies

Médicaments	<p>Le probiotique suivant peut être associé à :</p> <p>Brosse à dent à poils souples ; dentifrice fluoré : FLUOCARIL Kids®, ELMEX Dentifrice enfant® ; bain de bouche antiseptique sans alcool : PAROEX® ; Amoxicilline ; Amoxicilline + Acide clavulanique</p>
1^{ère} intention	 <p>Utilisable chez l'enfant à partir de 6 ans.</p> <p>LACTIBIANE Buccodental® <i>Lactobacillus paracasei</i> LA802</p>

i) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la dermatite atopique

Médicaments	<p>Les probiotiques suivants peut être associés à :</p> <p>BETNEVAL®, DIPROSONE®, FLIXOVATE®, LOCOÏD®, NERISONE®, LOCAPRED®, TRIDESONIT®...</p>
1 ^{ère} intention	 <p>Destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 4 ans.</p> <p>PROBIOLOG® DERMA <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347, <i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104</p>
2 ^{ème} intention	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Utilisable chez l'enfant dès la naissance.</p> <p>LACTIBIANE Enfant gouttes® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Utilisable chez l'enfant dès 6 mois.</p> <p>LACTIBIANE Enfant® <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103, <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801</p> </div> </div>
3 ^{ème} intention	 <p>Utilisable chez l'enfant à partir de 6 ans.</p> <p>LACTIBIANE ALR® <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302</p>
4 ^{ème} intention	 <p>LACTIBIANE Topic AD® <i>Lactobacillus ferment</i> lysate</p>

Conclusion

Les progrès technologiques ont pu permettre le séquençage des différents microbiotes du corps humain. L'analyse précise de ces microbiotes a permis de mettre en évidence les relations étroites et complexes qui existent entre le microbiote et son hôte. Nous comprenons mieux aujourd'hui les différents rôles que peuvent jouer les microbiotes et l'impact que peut avoir une dysbiose sur la santé.

La compréhension de ce lien microbiote-dysbiose-pathologie a ouvert la porte à de nouvelles approches thérapeutiques pour la prise en charge de nombreuses pathologies, dont les probiotiques.

Le marché des probiotiques étant en plein essor, il est essentiel d'avoir les bons outils en main en tant que professionnel de santé pour pouvoir conseiller au mieux les patients.

Nous avons vu au cours de cette thèse la démarche à suivre pour évaluer un probiotique. Nous conseillons au pharmacien d'officine de se servir de notre « outil pour l'évaluation des probiotiques commercialisés en France » lorsqu'il compte référencer dans son officine un nouveau produit contenant des probiotiques. Il pourra ainsi, en remplissant ce tableau, se poser les bonnes questions, et vérifier si le probiotique respecte les lignes directrices et les recommandations émises lors des rapports de 2001 et de 2002.

Une fois le probiotique évalué, il est important à mon sens, d'aller chercher les études relatives à la souche probiotique contenue dans le produit, voire même, si elles existent, les études relatives au produit fini. Le professionnel de santé pourra ainsi apprécier les résultats obtenus avec cette souche lors d'études *in vitro*, *in vivo* chez l'animal ou clinique chez l'homme.

Les produits contenant des souches recommandées par les différentes sociétés savantes devront être conseillées en première intention étant donné qu'elles sont associées à un niveau de preuve dans une certaine indication.

Afin de simplifier le travail du pharmacien d'officine au quotidien, nous avons élaboré un outil d'aide au conseil, pouvant être utilisé tant pour un conseil associé à une ordonnance, qu'à un conseil associé à une demande spontanée : « Le guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques ».

Ce guide pratique pourra également être utilisé par tout professionnel de santé s'impliquant dans une démarche de prise en charge globale du patient, et particulièrement par un médecin lors d'une prescription.

Ce guide pratique a été réalisé en nous appuyant sur les études réalisées sur les principaux probiotiques commercialisés sur le marché officinal ainsi que sur les différentes recommandations émises par les sociétés savantes.

Ce guide pratique, élaboré sous forme de fiches conseil, permet de prendre en charge pas moins de 18 pathologies courantes, à l'aide de 45 probiotiques disponibles sur le marché officinal.

Ces 45 probiotiques représentent un réel arsenal thérapeutique sous forme de probiotiques, il est facile de s'y perdre et c'est pour cette raison que nous recommandons l'utilisation de notre guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques afin de pouvoir les utiliser à bon escient.

Afin de rendre accessible ce guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques à un maximum de professionnels de santé, nous avons pour projet, dans la mesure du possible, de l'éditer en format papier mais aussi, de le mettre en ligne sur internet, éventuellement sous la forme d'une application mobile ou d'un site internet. L'objectif étant, d'avoir un outil accessible, lisible et simple d'utilisation au quotidien.

Ce guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques devra être mis à jour régulièrement au vu des progrès constants de la recherche dans le domaine des probiotiques, mais aussi des nouveaux probiotiques arrivant sur le marché.

Nous nous sommes intéressés aux probiotiques commercialisés par les 5 laboratoires leaders du marché officinal et aux 10 probiotiques les plus vendus et générant le plus de chiffre d'affaire hors taxe, mais notre guide pratique pourra être complété par les autres probiotiques disponibles sur le marché officinal.

Le domaine des probiotiques ne cesse d'évoluer et, de nombreuses études ont d'ores et déjà été réalisées pour une utilisation des probiotiques dans d'autres pathologies. A titre d'exemple, nous pouvons imaginer très prochainement pouvoir conseiller des probiotiques dans la prise en charge des troubles anxieux ou encore dans la dépression, en agissant directement sur l'axe intestin-cerveaux. (227–230)

Dans notre thèse, nous avons parlé d'un probiotique disponible sur le marché officinal qui permet le contrôle de l'appétit et du poids corporel. De nombreuses études sont actuellement en cours sur l'utilisation potentielle de probiotiques dans le surpoids, l'obésité ou encore le diabète de type 2 et nous pouvons imaginer que dans quelques années nous aurons à notre disposition tout un éventail de probiotiques pour la prise en charge de ces troubles métaboliques. (231–236)

Pour montrer le potentiel des probiotiques, nous pouvons aussi parler d'un sujet d'actualité : la maladie pandémique en cours, l'infection par la COVID-19.

En février 2020, la Commission nationale de la santé et l'Administration nationale de la médecine traditionnelle chinoise de Chine ont suggéré l'utilisation de probiotiques chez les patients atteints de COVID-19 sévère. Plusieurs études ont déjà été réalisées afin d'éventuellement trouver des probiotiques ayant un effet bénéfique sur l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). (237)

Il a été prouvé que bien que la COVID-19 soit principalement une maladie respiratoire, l'intestin peut agir comme un réservoir pour SRAS-CoV-2. (238)

Les probiotiques ont été considérés de par leur efficacité déjà connue dans la prévention et le traitement des infections virales des voies respiratoires. (239)

Avant toute chose, la démarche est toujours la même, les chercheurs ont cherché à comprendre la pathogenèse du SRAS-CoV-2 et ses effets sur le microbiote intestinal. C'est une étape nécessaire pour ensuite pouvoir développer une nouvelle approche, ciblant la modulation du microbiote intestinal, comme l'une des approches thérapeutiques du COVID-19 et de ses comorbidités. (237)

Une infection du SRAS-CoV-2 dans les entérocytes humains matures (portant le récepteur de l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2)) et la dysbiose du microbiote intestinal des patients a été récemment démontrée. (240)

Du fait de leur activité antivirale, anti-inflammatoire et immunomodulatrice, il est tentant de supposer que les probiotiques peuvent potentiellement faire partie des options complémentaires rationnelles pour le traitement d'appoint dans la prophylaxie et / ou le soulagement des symptômes du COVID-19. Cependant, des études randomisées bien conçues et des essais cliniques contrôlés sont encore nécessaires pour établir leur efficacité et leur innocuité. (239,241)

Les indices suggérant une application possible des probiotiques pour réduire les symptômes et la gravité des infections à Sars-CoV-2 sont présentés sur la figure ci-dessous :

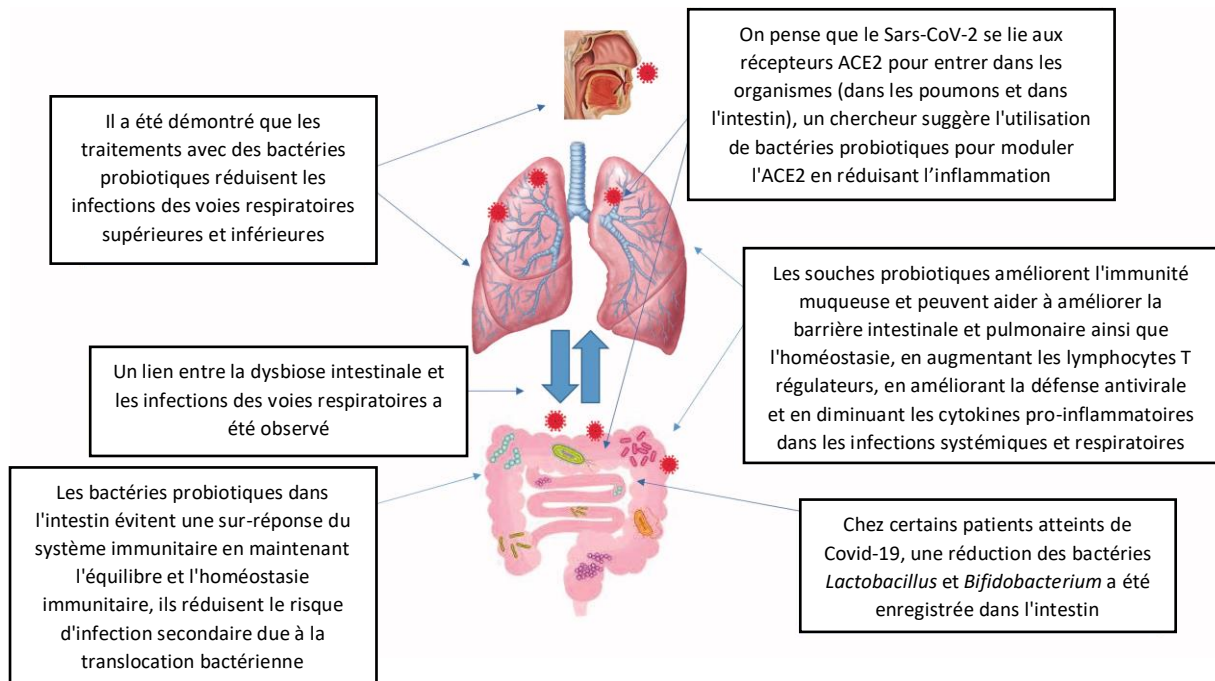


Figure 25 : Indices suggérant une application possible des probiotiques pour réduire les symptômes et la gravité des infections à Sars-CoV-2. (Figure adaptée de Bottari et al., 2020 (235))

Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : microbiote - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/microbiote/10910891>
2. Commensalisme : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/commensalisme/>
3. Symbiose : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/symbiose/>
4. Larousse É. Définitions : symbiose - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/symbiose/76048>
5. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Mustapha NB, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 déc 2013;29(12):1145-50.
6. Trentesaux C, Fraudeau M, Romagnolo B. L'autophagie, l'homéostasie intestinale et ses pathologies. *médecine/sciences*. 1 mars 2017;33(3):290-6.
7. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
8. Microbiote intestinal | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [/intestinal](https://www.biocodex.com/fr/microbiote-intestinal)
9. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 1 juill 2010;90(3):859-904.
10. Perlemuter G, Cassard A-M. Les bactéries, des amies qui vous veulent du bien. Editions Solar. 2016. 384 p.
11. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. mars 2010;464(7285):59-65.
12. Science HP la. Dossier Pour la Science N°95 - Avril 2017 - Intestin [Internet]. Purlascience.fr. Pour la Science; [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/sd/medecine/dossier-pour-la-science-95-778.php>
13. Bourlioux P, Megerlin F, Corthier G, Gobert J-G, Butel M-J. Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament ? *Ann Pharm Fr*. 1 sept 2014;72(5):325-9.
14. Amar J, Bellaïche M, Bohbot J-M, Bruley des Varannes S, Desreumaux P, Gérard P, et al. La revue des microbiotes numéro 1. *LARENA*. mars 2015;28.
15. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. In: Dobrindt U, Hacker JH, Svanborg C, éditeurs. *Between Pathogenicity and Commensalism* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [cité 10 avr 2020]. p. 323-46. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/82_2011_189
16. Vol33-4-Cherbuy.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/5203/40683/file/Vol33-4-Cherbuy.pdf>

17. Gérard P. Trois types de flore intestinale différencient les individus. /data/revues/17667305/00070028/4/ [Internet]. 24 nov 2011 [cité 11 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/674639>
18. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 1 févr 2019;17(1):4-12.
19. Microbiote intestinal | biose® - La santé par le microbiote [Internet]. biose® | La santé par le microbiote. 2015 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.biose.com/fr/le-microbiote-intestinal/>
20. Amar J, Bellaïche M, Bohbot J-M, Bruley des Varannes S, Desreumaux P, Gérard P, et al. La revue des microbiotes numéro 3. *LARENA*. oct 2015;24.
21. Frayssinhes L. Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1649/>
22. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 22 mars 2016;6(1):1-13.
23. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 1 avr 2008;159(3):187-93.
24. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. juin 2012;486(7402):222-7.
25. Rafael Tojo AS, Rez MGC, N AM. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 7 nov 2014;20(41):15163-76.
26. Amar J, Bellaïche M, Bohbot J-M, Bruley des Varannes S, Desreumaux P, Gérard P, et al. La revue des microbiotes numéro 9. *LARENA*. oct 2017;24.
27. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota - Tanaka - 2009 - *FEMS Immunology & Medical Microbiology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x?sid=nlm%3Apubmed>
28. Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res*. 1 nov 2017;48(8):727-34.
29. Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Solís G, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 1 janv 2018;75(1):83-91.
30. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Vos WMD. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1 oct 1998;64(10):3854-9.
31. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol*. 2007;102(5):1178-86.
32. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 1 avr 2010;9(2):107-16.

33. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 9 juin 2009;9:123.
34. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mars 2011;108(Suppl 1):4586-91.
35. HOPKINS MJ, MACFARLANE GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002;51(5):448-54.
36. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hosoda M, Benno Y, Salminen S. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of Bifidobacteria Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors. *Curr Microbiol.* 1 nov 2001;43(5):351-4.
37. Ouwehand AC, Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen SJ. Adhesion of four Bifidobacterium strains to human intestinal mucus from subjects in different age groups. *FEMS Microbiol Lett.* 1999;172(1):61-4.
38. Gérard P, Bernalier-Donadille A. LES FONCTIONS MAJEURES DU MICROBIOTE INTESTINAL. *Cah Nutr Diét.* 2007;9.
39. Gao Z, Kang Y, Yu J, Ren L. Human Pharyngeal Microbiome May Play A Protective Role in Respiratory Tract Infections. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 1 juin 2014;12(3):144-50.
40. Tissu lymphoïde associé à l'intestin - un aperçu | Sujets de ScienceDirect [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/gut-associated-lymphoid-tissue>
41. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* oct 2012;13(10):701-12.
42. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev.* 1 août 2015;73(suppl_1):28-31.
43. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2 mars 2015;125(3):926-38.
44. Troubles et déséquilibre du microbiote [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/troubles-et-desequilibre-du-microbiote>
45. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan M-E, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* mai 2016;65(5):749-56.
46. Rogers M a. M, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2016;22(2):178.e1-178.e9.
47. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion.* 2017;95(1):22-8.
48. Maseda D, Zackular JP, Trindade B, Kirk L, Roxas JL, Rogers LM, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio.* 08 2019;10(1).

49. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. Arch Microbiol. 1 oct 2020;202(8):2147-67.
50. Netgen. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>
51. Décret n°88-1203 du 30 décembre 1988 relatif aux laits fermentés et au yaourt ou yoghourt | Legifrance [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006066373&dateTexte=20121226>
52. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 12 févr 1965;147(3659):747-8.
53. Joint FAO/WHO Expert Consultation on. 2001;34.
54. probiotic_guidelines.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
55. Présomption d'innocuité reconnue (QPS) [Internet]. European Food Safety Authority. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>
56. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
57. Les compléments alimentaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0>
58. Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>
59. EUR-Lex - I21306 - FR - EUR-Lex [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM:I21306#keyterm_E0003
60. Règlement (CE) n o 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. OJ L, 32006R1924 déc 30, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj/fra>
61. Nutrition and Health Claims - European Commission [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home
62. compte-rendu_des_conferences_vitafoods_2018.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/compte-rendu_des_conferences_vitafoods_2018.pdf
63. synadiet_rapport_activite_2017_hd_0.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://www.synadiet.org/sites/default/files/synadiet_rapport_activite_2017_hd_0.pdf

64. OMS | L'Europe met les allégations de santé à l'épreuve [Internet]. WHO. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/9/09-020909/fr/>
65. Sanofi et Forté Pharma lancent leurs gammes de probiotiques. [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.culture-nutrition.com/2020/03/27/microbiosys-et-fortebiotic-viennent-renforcer-le-microbiote-et-loffre-de-probiotiques-en-france/>
66. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Allégations relatives aux probiotiques - Allégations santé sur les étiquettes des aliments [Internet]. 2014 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inspection.gc.ca/exigences-en-matiere-d-etiquetage-des-aliments/etiquetage/industrie/allegations-sante/fra/1392834838383/1392834887794?chap=10>
67. probiotics_guidance-orientation_probiotiques-fra.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/legislation/probiotiques_guidance-orientation_probiotiques-fra.pdf
68. en.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12f.pdf
69. Millet L. Baltex et Pileje s'associent pour conquérir le marché des probiotiques [Internet]. Culture Nutrition. 2018 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.culture-nutrition.com/2018/02/15/baltex-pileje-sassocient-conquerir-marche-probiotiques/>
70. Analyse de la croissance du marché des probiotiques en 2020, taille de l'analyse de l'industrie mondiale, opportunités, technologies émergentes, paysage concurrentiel avec prévisions régionales jusqu'en 2025 [Internet]. Instant Interview. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.linstant-interview.com/280825/analyse-de-la-croissance-du-marche-des-probiotiques-en-2020-taille-de-lanalyse-de-lindustrie-mondiale-opportunités-technologies-emergentes-paysage-concurrentiel-avec-previsions-regionales-jusq/>
71. CULTIER F. Les probiotiques : une tendance qui se confirme ! [Internet]. Pepswork. 2017 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pepswork.com/2017/06/19/les-probiotiques-une-tendance-qui-se-confirme/>
72. Les Français, prêts à assumer la responsabilité de leur santé ? | Synadiet [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.synadiet.org/actualites/les-francais-prets-assumer-la-responsabilite-de-leur-sante>
73. dossier_de_presse_-_synadiet_-_28_mars_2018.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/dossier_de_presse_-_synadiet_-_28_mars_2018.pdf
74. Charte HQM : 4 raisons de choisir PiLeJe Industrie pour vos formulations à base de probiotiques. - [Internet]. 2019 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://pileje-industrie.fr/blog-fr/charte-hqm-4-raisons-de-choisir-pileje-industrie-pour-vos-formulations-a-base-de-probiotiques/>
75. 3 bonnes raisons de faire appel à un façonnier spécialisé dans les probiotiques. - [Internet]. 2018 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://pileje-industrie.fr/blog-fr/3-bonnes-raisons-de-faire-appel-a-un-faconnier-specialise-dans-les-probiotiques/>

76. Laboratoire compléments alimentaires : notre expertise probiotique | PiLeJe Industrie [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://pileje-industrie.fr/laboratoire-probiotique/>
77. ListeSouches020518.pdf [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <http://www.genibio.fr/telechargements/francais/ListeSouches020518.pdf>
78. PiLeJe | Charte HQM (Haute Qualité Microbiotique) [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/souches-probiotiques>
79. A propos de la CNCM [Internet]. Institut Pasteur. 2019 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/propos-cncm>
80. PiLeJe | Microbiotes : Les études d'efficacité [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/etudes>
81. PiLeJe | Microbiotes : Nouvelles pistes et nouveaux défis [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/defis>
82. PiLeJe | Microbiotes : État des lieux de la recherche & des connaissances [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/connaissances>
83. Nos Conseils d'utilisation pour Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/informations-et-conseils/conseils-dutilisation/>
84. Toutes les informations sur nos produits Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/informations-et-conseils/informations-lactibiane/>
85. Lactibiane Référence - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/referance/>
86. Preuves d'efficacité Laboratoire PiLeJe.
87. Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative (dernière version) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunitéinée/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>
88. Lactibiane Tolérance - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/tolerance/>
89. Lactibiane ATB - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/atb/>
90. probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
91. Lactibiane Imedia - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/imedia/>
92. Lactibiane Cnd 10M - Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/cnd-10m/>

93. El Aila NA, Tency I, Saerens B, De Backer E, Cools P, dos Santos Santiago GL, et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. *Res Microbiol.* juin 2011;162(5):506-13.
94. DP IMMUNITE BD.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/pdfs/DP%20IMMUNITE%20BD.pdf>
95. Lactibiane Immuno - Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/immuno/>
96. Chouaib S, Chehimi J. L'interleukine 12 humaine: propriétés biologiques et potentialités thérapeutiques. *médecine/sciences.* 1996;12(4):451.
97. Rôle de l'interféron gamma dans la défense antivirale | Monsystemeimmunitaire [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/role-de-linterferon-gamma-dans-la-defense-antivirale/>
98. Lactibiane Gouttes pour Enfant - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/enfant-gouttes/>
99. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):927-37.
100. Lactibiane pour Enfant - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/enfant/>
101. Lactibiane Voyage - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/voyage/>
102. Cavallo J-D, Garrabé E. Les étiologies infectieuses des diarrhées du voyageur. *Médecine Mal Infect.* 1 nov 2007;37(11):722-7.
103. Lactibiane Buccodental - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/buccodental/>
104. Nicolas GG, Lavoie MC. Streptococcus mutans et les streptocoques buccaux dans la plaque dentaire. *Can J Microbiol.* janv 2011;57(1):1-20.
105. Memoire Online - Etude de sensibilité de streptococcus mutans aux extraits totaux de khaya nyasica - Dieumerci DISADILA [Internet]. Memoire Online. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/05/14/8874/m_Etude-de-sensibilite-de-streptococcus-mutans-aux-extraits-totaux-de-khaya-nyasica1.html
106. Lactibiane ALR - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/alr/>
107. 2149.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2149.pdf>
108. Mussi R, Perrier J-J. Je mange ce qui me réussit: le guide pour repérer et soigner toutes vos intolérances alimentaires. Paris: Flammarion; 2015.

109. Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque>
110. Lactibiane Iki - Gamme Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/iki/>
111. Lactibiane Topic AD - Microbiote | PiLeJe [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/topic-ad-innovation/>
112. Babybiane Imedia - Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-autres-solutions-microbiotiques/babybiane-imedia/>
113. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531–539.
114. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2016;62(3):495-506.
115. Lactichoc - Lactibiane [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-autres-solutions-microbiotiques/lactichoc/>
116. notice-lactiplus-fr-fl-rv1v0-vect.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/notice-lactiplus-fr-fl-rv1v0-vect.pdf>
117. LACTIPLUS® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id15070-LACTIPLUS.html>
118. FEMINABIANE Flore Vaginale - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id13264n2-FEMINABIANE-Flore-Vaginale.html>
119. Feminabiane CBU - Complément nutritionnel | PiLeJe [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.commander-pileje.fr/feminabiane-confort-urinaire.html/>
120. A propos - Qu'est ce que Bion®3 [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.bion3.com/fr_FR/accueil/a-propos-de.html
121. Venema K, Verhoeven J, Verbruggen S, Espinosa L, Courau S. Probiotic survival during a multi-layered tablet development as tested in a dynamic, computer-controlled in vitro model of the stomach and small intestine (TIM-1). *Lett Appl Microbiol.* 2019;69(5):325-32.
122. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2005;24(4):481-91.
123. EFSA BIOHAZ Panel, Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, et al. The list of QPS status recommended biological agents for safety risk assessments carried out by EFSA [Internet]. Zenodo; 2019 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://zenodo.org/record/3336268#.X2X9dmgzZPb>

124. Microbiote - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques_BQ.php
125. Le label SPORT Protect [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/label-sport-protect.php>
126. PROBIOTICAL SpA - Produits probiotiques et symbiotiques et ferments lactiques [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiotical.com/>
127. Suppléments probiotiques | PROBIOTICAL SpA [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiotical.com/tecnologie-innovative-per-la-produzione-di-probiotici.php>
128. Del Piano M, Carmagnola S, Andorno S, Pagliarulo M, Tari R, Mogna L, et al. Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains. *J Clin Gastroenterol.* sept 2010;44 Suppl 1:S42-46.
129. Eryphilus confort - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques/nutergia-eryphilus-confort_BQ.php
130. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* juill 2004;38(6 Suppl):S104-106.
131. Eryphilus plus - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques/nutergia-eryphilus-plus_BQ.php
132. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 15 nov 2004;96(3):219-33.
133. Grangette C. Probiotiques et régulation de la réponse immune allergique et inflammatoire. *Cah Nutr Diététique.* 1 avr 2007;42:76-85.
134. Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Cah Nutr Diététique.* 1 avr 2007;42:69-75.
135. Eryphilus intima eryphilus fem (pour la belgique) - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques/nutergia-eryphilus-intima_BQ.php
136. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2009;12(6):583-7.
137. Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Ropero MP, Valero AD, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Reduces Staphylococcus Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* nov 2015;10(9):425-32.
138. Eryphilus enfants - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques/nutergia-eryphilus-enfants_BQ.php

139. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2000;30(1):54-60.
140. Sindhu KNC, Sowmyanarayanan TV, Paul A, Babji S, Ajjampur SSR, Priyadarshini S, et al. Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with Lactobacillus rhamnosus GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2014;58(8):1107-15.
141. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* avr 2013;50(4):377-81.
142. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2012;54(1):55-61.
143. Eryphilus atb - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/ferments-lactiques/nutergia-eryphilus-atb_BQ.php
144. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 6 août 2018;18(1):103.
145. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* déc 2015;49:S37.
146. Del Piano M, Carmagnola S, Ballarè M, Sartori M, Orsello M, Balzarini M, et al. Is microencapsulation the future of probiotic preparations? The increased efficacy of gastro-protected probiotics. *Gut Microbes.* avr 2011;2(2):120-3.
147. Probiolog Fort - contribue à préserver votre flore intestinale [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-fort/>
148. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* oct 2013;61(10):708-12.
149. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017;36(1):85-92.
150. Sheikhi A, Shakerian M, Giti H, Baghaeifar M, Jafarzadeh A, Ghaed V, et al. Probiotic Yogurt Culture Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis BB-12 and Lactobacillus Acidophilus LA-5 Modulate the Cytokine Secretion by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Ulcerative Colitis. *Drug Res.* juin 2016;66(6):300-5.
151. Probiolog ATB - contribue à préserver votre flore intestinale [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-atb/>
152. Probiolog - FAQ [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/faq/>

153. Probiolog Transit - contribue à une fonction intestinale normale [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-transit/>
154. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballarè M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol.* sept 2010;44 Suppl 1:S30-34.
155. Probiolog Florvis - vous aide à faire la paix avec votre ventre [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-florvis/>
156. Lorenzo-Zúñiga V, Níga EL, Rez B & Acute, Lvarez LA. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2014;20(26):8709-16.
157. Probiolog DIA - préserve la flore intestinale de votre enfant [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-dia/>
158. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531-9.
159. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2014;59(1):132-52.
160. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2015;42(10):1149-57.
161. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2011;33(12):1302-10.
162. Probiolog Derma - votre allié pour le confort des peaux exigeantes [Internet]. Probiolog. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-derma/>
163. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 janv 2018;154(1):37-43.
164. Évaluation de la sévérité de la dermatite atopique - Dermatite atopique [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.dermatite-atopique.fr/article/evaluation-de-la-severite-de-la-dermatite-atopique>
165. Dermatite atopique (eczéma atopique) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dermatite-atopique-eczema-atopique>
166. rcp_ul_50_mg_gelule_2018_08_20_1.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://www.biocodex.fr/sites/default/files/rcp_ul_50_mg_gelule_2018_08_20_1.pdf

167. rcp_ul_100_mg_sachet_2018_08_20_1.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://www.biocodex.fr/sites/default/files/rcp_ul_100_mg_sachet_2018_08_20_1.pdf
168. rcp_ul_200_mg_gelule_2018_08_20_1.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://www.biocodex.fr/sites/default/files/rcp_ul_200_mg_gelule_2018_08_20_1.pdf
169. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE, Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Castillo NE, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 02 2017;8(1):17-32.
170. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol*. févr 2016;39(1):67-75.
171. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2015;42(7):793-801.
172. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther*. avr 2012;12(4):395-410.
173. 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*. 1 déc 2013;4(4):329-34.
174. Corrêa NBO, Penna FJ, Lima FMLS, Nicoli JR, Filho LAP. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. nov 2011;53(5):497-501.
175. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 févr 2007;25(3):257-64.
176. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintoni J, Gurevech R, Romero G, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2007;96(4):538-41.
177. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. mars 2007;5(2):97-105.
178. 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*. 1 mars 2005;21(5):583-90.
179. 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*. déc 2005;17(12):1357-61.
180. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 22 juin 1994;271(24):1913-8.
181. 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*. avr 1989;96(4):981-8.

182. [Controlled double blind clinical trials of lyophilized Ultra-Levure. Multiple-center study by 25 physicians of 388 cases]. *Med Chir Dig.* 8 mai 1976;5(6):401-6.
183. 35475-02_approval_bat_notice_pliee_ultra_baby_14_sticks_france.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://www.biocodex.fr/sites/default/files/35475-02_approval_bat_notice_pliee_ultra_baby_14_sticks_france.pdf
184. alflorex® pour le SII [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-alflorex/>
185. ALFLOREX® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14564-ALFLOREX.html>
186. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* juill 2006;101(7):1581-90.
187. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EMM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes.* 1 mai 2013;4(3):201-11.
188. Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, Frei R, Ferstl R, Shanahan F, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut.* mars 2012;61(3):354-66.
189. SPAMODIA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id15140-SPAMODIA.html>
190. SYMBIOSYS Spamodia® - pour la flore intestinale de l'enfant [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-spamodia/>
191. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* nov 2010;299(5):G1087-1096.
192. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* déc 2010;126(6):e1445-1452.
193. BIFIBABY® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14758-BIFIBABY.html>
194. SYMBIOSYS Bifibaby® [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-bifibaby/>
195. Aloisio I, Santini C, Biavati B, Dinelli G, Cencič A, Chingwaru W, et al. Characterization of *Bifidobacterium* spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol.* déc 2012;96(6):1561-76.
196. Giglione E, Prodam F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, et al. The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol.* déc 2016;50:S164.

197. Mogna L, Del Piano M, Mogna G. Capability of the two microorganisms *Bifidobacterium breve* B632 and *Bifidobacterium breve* BR03 to colonize the intestinal microbiota of children. *J Clin Gastroenterol.* déc 2014;48 Suppl 1:S37-39.
198. SYMBIOSYS DEFENCIA® adulte - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14669n0-SYMBIOSYS-DEFENCIA-adulte.html>
199. SYMBIOSYS Defencia Adulte, pour vos défenses immunitaires [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-defencia-adulte/>
200. Mogna L, Amoruso A, Pane M, Nicola S, Allesina S, Deidda F. Micronized Cells of the Probiotic Strain *Bifidobacterium lactis* BS01 Activate Monocyte Polarization: A New Approach. *J Clin Gastroenterol.* déc 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition&Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S57-61.
201. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* sept 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S224-233.
202. SYMBIOSYS DEFENCIA® enfant - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14669n1-SYMBIOSYS-DEFENCIA-enfant.html>
203. SYMBIOSYS Defencia Enfant [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-defencia-enfant/>
204. DEFIBABY® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id15314-DEFIBABY.html>
205. SYMBIOSYS Defibaby [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-defibaby/>
206. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy--a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* juin 2009;101(11):1722-6.
207. SYMBIOSYS CYTALIA® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14668-SYMBIOSYS-CYTALIA.html>
208. SYMBIOSYS Cytalia [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-cytalia/>
209. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, Nicola S, Soattini L, Debiaggi R, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol.* oct 2012;46 Suppl:S29-32.
210. de Arellano AR, Sánchez M, Vera R, Jara S, González M, Castro E. Effect of orally-administered *Lactobacillus plantarum* LPLM-O1 strain in an immunosuppressed mouse model of urinary tract infection. *Benef Microbes.* 1 mars 2012;3(1):51-9.
211. SYMBIOSYS Satyia® [Internet]. Symbiosys. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/symbiosys-satyia/>

212. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):11-25.
213. Dominique M, Breton J, Guérin C, Bole-Feysot C, Lambert G, Déchelotte P, et al. Effects of Macronutrients on the In Vitro Production of ClpB, a Bacterial Mimetic Protein of α -MSH and Its Possible Role in Satiety Signaling. *Nutrients*. 5 sept 2019;11(9).
214. Legrand R, Lucas N, Dominique M, Azhar S, Deroissart C, Le Sollic M-A, et al. Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—a new potential probiotic for appetite and body weight management. *Int J Obes*. mai 2020;44(5):1041-51.
215. Lucas N, Legrand R, Deroissart C, Dominique M, Azhar S, Le Sollic M-A, et al. *Hafnia alvei* HA4597 Strain Reduces Food Intake and Body Weight Gain and Improves Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism in a Mouse Model of Hyperphagic Obesity. *Microorganisms*. 23 déc 2019;8(1).
216. Press release TargEDys-Clinical study ENG&FR [Internet]. Google Docs. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1RlahJDyHSPoblBRzGPfkVCyylKwmxtLA/view?usp=embed_facebook
217. *Hafnia*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hafnia&oldid=170265322>
218. Anonymous. Novel food catalogue [Internet]. Food Safety - European Commission. 2016 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en
219. Coppola S, Blaiotta G, Ercolini D. Dairy Products. In: Cocolin L, Ercolini D, éditeurs. *Molecular Techniques in the Microbial Ecology of Fermented Foods* [Internet]. New York, NY: Springer; 2008 [cité 27 sept 2020]. p. 31-90. (Food Microbiology and Food Safety). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-74520-6_2
220. SITE DE MICROBIOLOGIE MEDICALE [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/mecanisme/Pheno1/hafnia.html>
221. Biogaia® – Laboratoire PediAct [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pediact.com/biogaia/>, <https://www.pediact.com/biogaia/>
222. LA RELATION PHARMACIEN PATIENTS [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Conseil-comptoir/2020/02/LA-RELATION-PHARMACIEN-PATIENTS.aspx>
223. Flore intestinale et probiotiques : état des lieux des connaissances et perspectives de recherche. 2019.
224. Probiotiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
225. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. juill 2012;46(6):468-81.
226. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Médecine Mal Infect*. 1 nov 2017;47(7):477-83.

227. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 6 août 2016;8(8).
228. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. mai 2013;36(5):305-12.
229. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:13-23.
230. Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res N Y N*. 2016;36(9):889-98.
231. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I, García-Honduvilla N, Álvarez-Mon M, Buján J, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients*. 9 sept 2020;12(9).
232. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. mai 2016;92(1087):286-300.
233. Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. Probiotic Ingestion, Obesity, and Metabolic-Related Disorders: Results from NHANES, 1999-2014. *Nutrients*. 28 juin 2019;11(7).
234. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 13 juin 2016;17(6).
235. Mekkes MC, Weenen TC, Brummer RJ, Claassen E. The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Benef Microbes*. mars 2014;5(1):19-28.
236. Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016;74(12):774-84.
237. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 juill 2020;5(7):644-5.
238. Giannoni E, Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 août 2020;5(8):720-1.
239. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 12 août 2020;0(0):1-7.
240. Viana SD, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities - Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2020;62:101123.
241. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(3):229-34.

Serment de Galien

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

AUTEUR : BORNES Florian

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Bordeaux, le 4 décembre 2020

TITRE : Evaluation des probiotiques sur le marché officinal et élaboration d'un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques pour le pharmacien d'officine.

RESUME :

Contexte : La connaissance du rôle des différents microbiotes dans divers processus pathogènes a permis le développement de nombreux probiotiques. Le marché des probiotiques étant en plein essor, il est essentiel d'avoir les bons outils en main en tant que professionnel de santé pour pouvoir conseiller au mieux les patients.

Objectifs : Permettre aux professionnels de santé d'évaluer les probiotiques disponibles sur le marché officinal et leur fournir un outil permettant d'identifier, en fonction de chaque pathologie, l'arsenal thérapeutique dont ils disposent sous forme de probiotiques.

Méthode : Nous avons créé un outil pour l'évaluation des probiotiques en nous appuyant sur des rapports d'experts. Puis, nous avons élaboré un guide pratique, en suivant un déroulé en quatre étapes : 1) évaluation et analyse des probiotiques disponibles sur le marché officinal français. 2) identification des produits probiotiques disponibles pour chaque pathologie. 3) classement des souches / associations de souches par pathologie, en fonction des différentes études réalisées, de leur efficacité, et des recommandations existantes. 4) réalisation de fiches conseils en reliant les souches / associations de souches aux produits probiotiques commercialisés.

Résultat : Notre guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques, permet de prendre en charge pas moins de 18 pathologies courantes, à l'aide de 45 probiotiques disponibles sur le marché officinal.

Conclusion : Nous avons élaboré un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques, pouvant être utilisé tant pour un conseil associé à une ordonnance, qu'à un conseil associé à une demande spontanée.

MOTS-CLES : microbiote, flore intestinale, dysbiose, pathologie, probiotique, évaluation, marché officinal, outil, guide pratique, conseil, pharmacien, officine

TITLE : Evaluation of probiotics on the officinal market and development of a practical guide to help dispensing pharmacists give advice on probiotics.

ABSTRACT :

Context : Knowledge of the role of different microbiota in different pathogenic processes has enabled the development of many probiotics. As the probiotic market is booming, it is essential to have the right tools in hand as a healthcare professional to be able to best advise patients.

Objectives : To enable healthcare professionals to evaluate the probiotics available on the officinal market and to give them an identification tool, depending on each pathology, of the therapeutic arsenal available in terms of probiotics.

Method : We created a tool for the evaluation of probiotics based on expert reports. We then developed a practical guide, following a four-step process : 1) evaluation and analysis of the probiotics available on the French pharmacy market. 2) identification of the probiotic products available for each pathology. 3) classification of strains / associations of strains by pathology, according to the different studies carried out, their effectiveness, and existing recommendations. 4) production of advice sheets by linking the strains / associations of strains to the probiotic products marketed.

Result : Our practical guide for advice on probiotics enables us to manage no less than 18 common pathologies, using 45 probiotics available on the officinal market.

Conclusion : We have developed a practical guide to help providing key advices on probiotics, which can be used both for counseling associated with a prescription, and counseling associated with a spontaneous request.

KEYWORDS : microbiota, intestinal flora, dysbiosis, pathology, probiotic, evaluation, pharmacy market, tool, practical guide, advice, pharmacist, pharmacy

DISCIPLINE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Université de Bordeaux, Campus Carreire, UFR des Sciences pharmaceutiques - 14 Rue Dr Hoffmann Martinot, 33000 BORDEAUX