



Année universitaire 2022-2023

Dossier de Zététique

LA DÉFINITION DES PROBIOTIQUES
DONNÉE PAR L'OMS EST-ELLE
SYSTÉMATIQUEMENT JUSTE?



CHAMBARD Chloé & BRUGIERE Hugo
chloechambard3004@gmail.com
hugobrugiere4226@gmail.com

ETUDIANTS L2 BIOTECHNOLOGIES POUR LA SANTE

La définition des probiotiques donnée par l'OMS est-elle systématiquement juste?

I. Introduction

A. Qu'est-ce qu'un probiotique

Les probiotiques sont des "micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels" d'après l'OMS et la FAO¹(organisation pour l'alimentation et l'agriculture). Cette définition est citée en préambule dans de nombreux articles, sur des sites vendeurs de probiotiques ainsi que sur Wikipédia². Cependant les liens de redirection présents dans les références de ce dernier menaient tous vers une page inexistante. Finalement nous avons réussi à trouver le rapport datant de 2001 sur le site de la FAO. Les micro-organismes en question sont majoritairement des "bonnes" bactéries, et parfois des levures, qui vont venir coloniser les parois intestinales, pouvant en modifier la composition. Le fait que cette définition provient de cet organisme semble être un gage de confiance en ces produits. Or, cette définition est très courte et ne détaille pas dans quels cas il est réellement nécessaire de les appliquer, ce qui pourrait laisser penser que c'est tout le temps le cas.

B. Les différentes propriétés qui leurs sont alléguées

Les probiotiques ont différentes utilisations. Tout d'abord, on peut les retrouver dans la grande distribution puisque certains yaourts en contiennent, comme les très connus Bifidus®, qui tirent leur nom du micro-organisme *Bifidobacterium bifidum*. Ils peuvent donc avoir une utilisation quotidienne. Mais ils ont aussi une application plus médicale. En effet, ils sont utilisés pour accompagner un traitement ou constituent intrinsèquement le traitement de maladies liés à l'intestin. Enfin, ils sont utilisés dans le cadre de l'agriculture, pour améliorer la productivité ou la santé de certains animaux ainsi que pour diminuer l'antibiorésistance. Mais il arrive aussi qu'ils soient utilisés par des personnes atteintes de cancers, qui souhaitent mettre toutes les chances de leur côté pour en guérir. De nombreuses vertus ont été attribuées aux souches probiotiques, certaines avec des preuves scientifiques, d'autres encore en attente de démonstration. Ils sont notamment utilisés lors d'inflammations ou infections de l'intestin, en empêchant les souches pathologiques de croître et de devenir majoritaires puisqu'ils entrent en compétition avec ces derniers pour adhérer à la paroi. Ils ont également pour rôle renforcer la barrière intestinale, en stimulant la production de mucus et d'anticorps spécifiques.

Les probiotiques sont donc aujourd'hui autorisés, et leur intérêt financier est fort étant donné que même les plus grandes institutions telles que l'OMS ou la FAO n'ont pas su définir strictement et clairement quelles souches ou associations de souches sont bénéfiques, ni la dose nécessaire ou la posologie. Mais au-delà de connaître quels probiotiques utiliser, il est tout autant indispensable de savoir dans quelles conditions ils ont un intérêt clinique. Quelles maladies peuvent-ils traiter ou aider à traiter ? Sont-ils nécessaires en cas de maladie non diagnostiquée ? Composés de plusieurs milliards de microorganismes, notre microbiote est infiniment complexe et définir une composition idéale ou significative d'une bonne santé est impossible, puisque de nombreux facteurs rendant un microbiote bon pour son hôte, peut poser des problèmes pour un autre, selon son alimentation, sa région, son mode de vie.

1 « Rapport OMS/FAO », s. d., <https://www.fao.org/3/y6398f/y6398f.pdf>.

2 « Wikipédia Probiotiques », s. d., <https://fr.wikipedia.org/wiki/Probiotique>.

Pour la réalisation de ce travail sur les probiotiques nous nous sommes, dans un premier temps, appuyés sur un cours que nous avons eu dans le cadre de notre formation. Afin de compléter ces apprentissages nous avons recherché des études et publications portant sur le sujet sur PubMed en entrant les mots clés "probiotic", "probiotics".

La recherche a donc de nombreux sujets à explorer afin de mieux comprendre cet engrenage. En 2022, on dénombre sur PubMed 952 articles contenant dans leur titre le mot « probiotics ».

Bien qu'il soit préférable de trouver dans quels cas les utiliser, il est aussi fondamental de savoir quand ils sont inutiles, voire néfastes, afin de ne pas les utiliser à outrance. En effet, comme pour les antibiotiques auparavant, des souches résistantes aux probiotiques pourraient apparaître au cours des prochaines années.

Concernant les illustrations présentées dans ce dossier elles sont toutes issues des articles qu'elles illustrent.

II. Les différentes classifications des probiotiques

A. Les spécialités pharmaceutiques, détentrices d'une AMM, dont le(s) principe(s) actif(s) est/sont un/des probiotique(s)

Lors de nos recherches nous avons trouvé que seulement quatre spécialités pharmaceutiques³ détentrices d'une AMM ont comme principes actifs des probiotiques : Bacilor[®] (cette spécialité est citée dans 2 études datant de 2012 et 2013 sur PubMed), Carbolevure^{®4} (citée dans 2 études datant de 1988 et 1989), Lactéol^{®5} et Ultra-levure^{®6}. Respectivement leur composition en probiotiques est la suivante: *Lactobacillus rhamnosus Lcr35[®]*, *Saccharomyces Cervisiae var.boulardii* (levure), *Lactobacillus* et *Saccharomyces boulardii* (levure).

La spécialité Bacilor[®] n'est pas référencée dans le Vidal qui est le site de référencement des produits de santé. Les *Saccharomyces boulardii*⁷ sont les seules levures approuvées comme probiotiques pour la consommation humaine.

B. Études sur des probiotiques mises en avant sur un site d'une entreprise vendeuse : exemple de Pileje⁸

Sur le site de Pileje on retrouve une rubrique consacrée a priori aux preuves scientifiques démontrant que la prise de probiotiques possède des effets bénéfiques. Nous avons donc pris le parti d'étudier les articles mis en avant, cependant sur 7 études seulement 4 nous étaient accessibles, l'accès aux autres étant payant. Toutes les études suivantes concernent des pathologies liées au transit intestinal.

Probiotics for the prevention of Antibiotic – Associated – Diarrhea in Outpatients A systematic review and Meta-Analysis⁹

3 Fanny Lorot, « Thèse probiotiques » (2016), <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01410423/document>.

4 Laboratoire Pierre Fabre Médicament, « Carbolevure Vidal », Vidal, 21 août 2018, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/carbolevure-1630.html>.

5 Laboratoire Adare Pharmaceuticals SAS, « Lactéol Vidal », Vidal, 28 janvier 2014, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lacteol-5351.html>.

6 Laboratoire Biocodex, « Ultra-levure Vidal », Vidal, 20 mars 2018, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ultra-levure-26075.html>.

7 T. M. Batista et al., « *Saccharomyces Boulardii* », *Genome Announcements* 2, n° 6 (24 décembre 2014): e01345-14, <https://doi.org/10.1128/genomeA.01345-14>.

8 Pileje Laboratoire, « Site Pileje », s. d., <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>.

Cette première méta-analyse traite de l'efficacité de la prise de probiotiques sur l'un des effets secondaire majeur dû à la prise d'antibiotiques la diarrhée associée aux antibiotiques (AAD). Cette pathologie peut survenir durant le traitement et jusqu'à deux mois après la fin de ce dernier. Les auteurs précisent dans leur publication que toutes les études citées n'ont pas les mêmes qualités d'application.

Afin d'avoir une vue d'ensemble sur la question de l'efficacité des probiotiques sur les diarrhées associées aux prises d'antibiotiques, les chercheurs de l'université de Copenhague ont cherché sur des bases de recherches communes telles que « PubMed » et « Medline » des études portant sur le sujet. Ils ont trouvé un total de 637 études, parmi lesquelles 53 dont le texte complet était accessible. En finalité seulement 17 études ont été retenues selon les critères d'inclusion suivants, définis par les auteurs :

- Le type d'étude

Toutes les études sélectionnées sont des études randomisées pour lesquelles les probiotiques utilisés sont connus et disposants d'un groupe contrôle, que ce soit par traitement par un placebo ou une alternative prophylactique. Placebo, thérapie prophylactique active ou aucun traitement. Dans toutes les études, la prise de probiotiques est toujours associée à un traitement par antibiotiques. Les études testant les probiotiques pour le traitement des diarrhées (sans cause connue / non associée à une prise d'antibiotiques) sont exclues.

- Le type de participants

Dans toutes les études les patients sont des « *outpatients* » définis comme « *une personne qui se rend dans un établissement de santé pour une consultation, et qui quitte cet établissement dans les 3 heures suivants la consultation. L' « outpatient » n'est pas formellement admis dans l'établissement* », c'est un patient ambulatoire. Il reçoit des soins à l'hôpital sans y être admis pour une nuit, à la différence d'une hospitalisation. La raison pour laquelle les patients hospitalisés ne sont pas inclus dans l'étude est qu'*a priori*, la sévérité de leur pathologie est plus importante que celle d'un patient en ambulatoire. Les traitements antibiotiques administrés aux patients sont des traitements oraux. La prise d'antibiotiques est recommandée pour des raisons cliniques variées mais la plus commune reste l'éradication d'une bactérie : *Helicobacter Pylori*.

- Le type d'intervention

L'administration d'un probiotique identifié sans aprioris sur sa forme d'administration ni sur la dose ingérée et la présence d'un contrôle. Neuf études portent sur l'utilisation d'une seule souche de probiotiques mais huit probiotiques différents sont utilisés : *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*.

Remarque : spp désigne toutes les espèces du genre cité¹⁰.

Les huit autres études combinent deux ou plus des probiotiques précédents. Il semble difficile d'homogénéiser toutes ces études de par leur disparité tant bien pour les probiotiques utilisés, leur

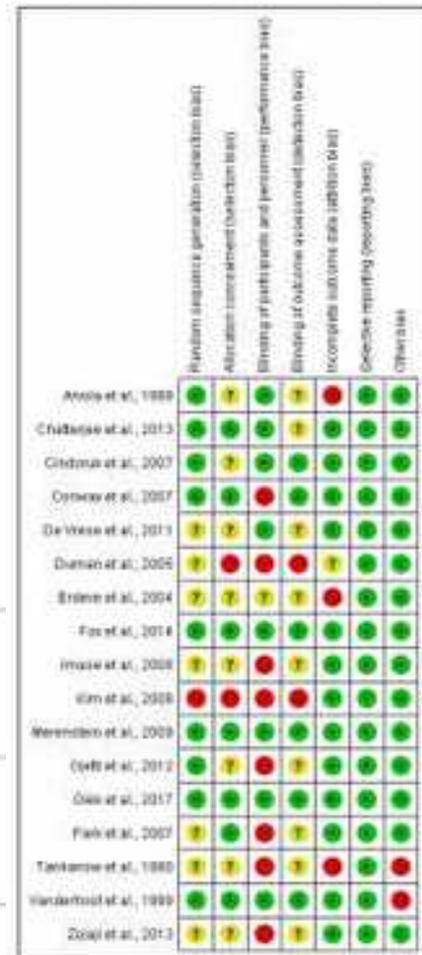
RCT	Probiotic(s) Used (Genus and Strain)	Dosage	Duration of Treatment
Tanckow et al. 1999 [22]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	5.1×10^9 CFU, four times daily	10 days
Vanderhoof et al. 1999 [10]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Children < 12 kg: 1×10^{10} CFU, once daily Children > 12 kg: 2×10^{10} , once daily	10 days
Arvola et al. 1999 [23]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	2×10^{10} CFU, twice daily	Seven to 10 days
Erdevet et al. 2004 [110]	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Not mentioned	Not mentioned
Damas et al. 2005 [111]	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg, twice daily	14 days
Park et al. 2007 [112]	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Streptococcus faecium</i>	two capsules three times a day: 2.5×10^9 CFU (<i>Bacillus subtilis</i>) 22.5×10^9 CFU (<i>Streptococcus faecium</i>)	Eight weeks
Cindaruk et al. 2007 [113]	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg, twice daily	14 days
Conway et al. 2007 [114]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium animalis lactis</i>	10^9 CFU, once daily	12 days

dosages ou la durée du traitement. De plus, lors de l'utilisation de plusieurs microorganismes, il n'est pas précisé pourquoi un tel mélange. On pourrait donc supposer plusieurs choses : une complémentarité des probiotiques pour une action donnée, des actions différentes mais améliorant l'état diarrhéique, l'action efficace de seulement un ou certains d'entre eux, une relation de symbiose, etc...

Comme toutes les études n'ont pas les mêmes contrôles il est donc impossible de définir pour certaines d'entre elles, qui n'ont pas de contrôle actif, l'effet propre du probiotique puisque sa prise donnera un effet global comprenant l'effet propre et l'effet placebo qui dans ces cas n'est pas quantifiable car le protocole des études concernées ne s'y prêtent pas.

Une autre limite de ces études est l'appréciation de ce qu'est la diarrhée selon deux variables. La première étant la définition de la diarrhée donnée par le protocole de l'étude, pour compenser ce biais certaines études ont choisi d'utiliser la définition commune donnée par l'OMS de la diarrhée et qui est citée précédemment. La seconde variable dépend du patient puisqu'il doit apprécier une donnée qualitative car la « qualité » des selles n'est pas une mesure quantifiable.

Afin que la méta-analyse soit la plus claire possible il est présenté dans une des figure la tableau suivant qui évalue différents biais suivant trois catégories : un risque de biais



Imase et al. 2000 [15]	<i>Clostridium butyricum</i>	1 × 10 ⁷ CFU per tablet Group B: two tablets, three times daily Group C: 4 tablets, three times daily	
Kim et al. 2008 [16]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	One bottle (150 mL) per day: >1 × 10 ⁸ CFU/mL (<i>L. acidophilus</i>) >1 × 10 ⁹ CFU/mL (<i>L. casei</i>) >1 × 10 ⁸ CFU/mL (<i>B. longum</i>) >1 × 10 ⁸ CFU/mL (<i>S. thermophilus</i>)	
Meerstein et al. 2009 [17]	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Lactococcus plantarum</i> <i>Lactococcus rhamnosus</i> <i>Lactococcus casei</i> <i>Lactococcus lactis</i> subspecies <i>ilicetofactis</i> <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Saccharomyces florentinus</i>	One bottle (150 mL) per day, amount of CFU not mentioned.	10 days
De Vrese et al. 2011 [18]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	>1 × 10 ⁸ CFU/g, 125 g, twice daily	Five weeks
Ojetti et al. 2012 [19]	<i>Lactobacillus reuteri</i>	1 × 10 ⁸ CFU, three times daily	14 days
Chatterjee et al. 2013 [20]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium</i> BB-12	4 × 10 ⁸ CFU	14 days
Zojaji et al. 2013 [21]	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250 mg twice daily, amount of CFU not mentioned	14 days
Fox et al. 2014 [22]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , GG; <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5; <i>Bifidobacterium</i> BB-12	5.2 × 10 ⁹ CFU (<i>L. rhamnosus</i>) 5.9 × 10 ⁸ CFU (<i>B. BB-12</i>) 8.3 × 10 ⁹ CFU (<i>L. acidophilus</i> LA-5)	Number of days not mentioned ("From the start to the end of their antibiotic treatment")
Olek et al. 2017 [23]	<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM9043 (LP29-9V)	1 × 10 ¹⁰ CFU/capsule	Five to 10 days during antibiotic treatment and one week after (± two days)

Figure 1 Tableau 1 Probiotic(s) used, dosages, and treatment durations.

élevé, un risque de biais bas et un risque de biais pas clair. On peut voir que parmi les études de la méta-analyse seulement trois remplissent un risque de biais bas pour tous les biais évalués ce qui représente 17 % des études. De plus il est notable que pour le biais de performance. Pour huit études le risque de biais est élevé dû à l'absence de contrôle par placebo.

- Le type de résultats mesurés

Toutes les études ne sont pas représentées dans chacun des tests statistiques.

Figure 2 Risk of bias summary

1. L'incidence de l'AAD selon la définition donnée par l'étude de ce qu'est une diarrhée

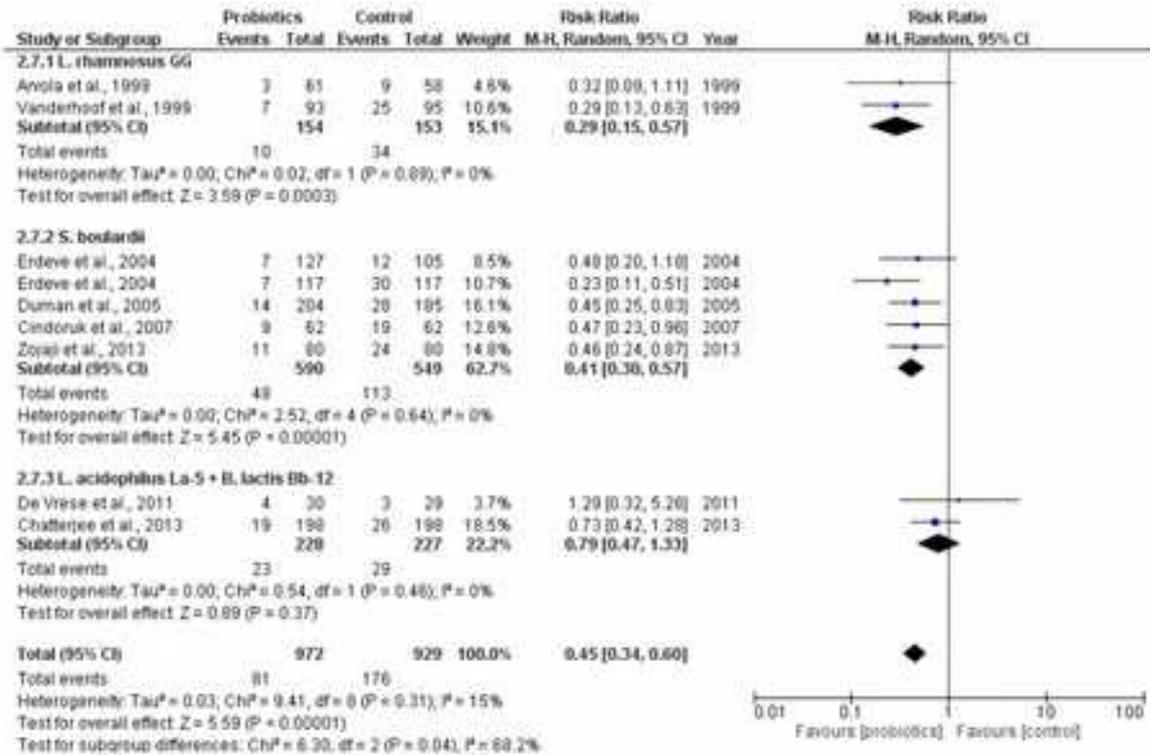


Figure 3 Efficacy results of probiotic use: eight RCTs by three probiotic subgroups (outcome: incidence of antibiotic-associated diarrhea (AAD))

Dans le cas où l'on considère l'effet des probiotiques, sur l'incidence de l'AAD selon la définition de la diarrhée donnée par l'étude (qui n'est donc pas la même pour toutes les études rassemblées dans ce test cependant un test statistique ne montre pas d'hétérogénéité), il est statistiquement significatif pour deux probiotiques ; *Lactobacillus Rhamnosus* et *Saccharomyces Boulardii* (qui est une levure utilisée dans une spécialité AMM).

2. L'incidence de l'AAD suivant les critères définis pour une diarrhée par l'OMS. Dans ce cas, la diarrhée est définie telle que « le passage de 3 ou plus selles, molles ou liquides par jour »

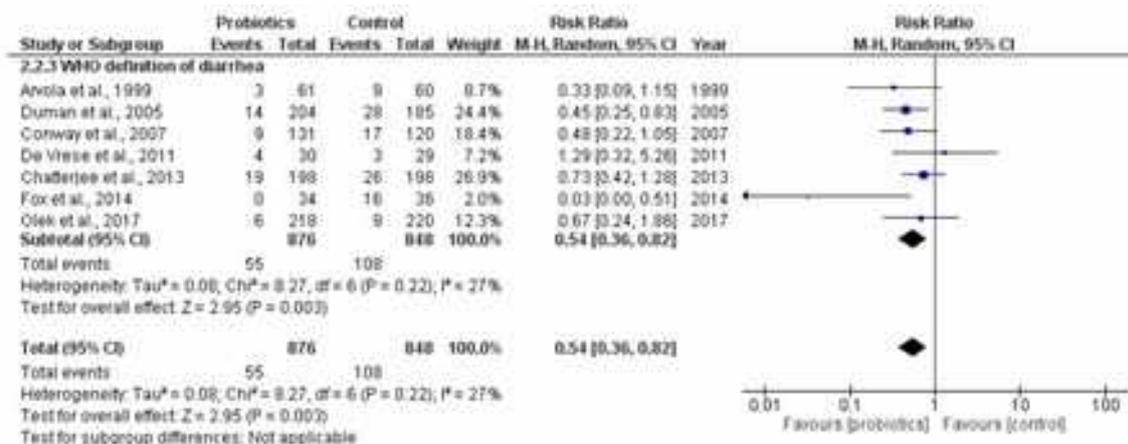


Figure 4 Efficacy results of probiotic use by study (secondary outcome: incidence of AAD using the criteria defined by WHO)

Dans le cas où la définition de la diarrhée considérée est commune aux différentes études l'incidence de l'AAD est ici encore significativement réduite.

3. La moyenne de durée de la diarrhée en jours

	MDD (Days)	Range	Probiotic Group (N)	MDD (Days)	Range	Control Group (N)
Vanderhoof et al., 1999	4.70	N/A	93	5.88	N/A	95
Arvola et al., 1999	4.00	2-8	61	4.00	2-8	58
De Vrese et al., 2011	1.00	N/A	30	4.70	N/A	29
Chatterjee et al., 2013	2.00	1-3	198	4.00	3-5.5	198

Tableau 1 Mean duration of diarrhea (MDD)

Pour la durée moyenne de la diarrhée aucun test statistique n'a été effectué et seuls les chiffres bruts sont donnés on ne peut donc pas les analyser plus que cela.

4. Le nombre et le types d'effets secondaires

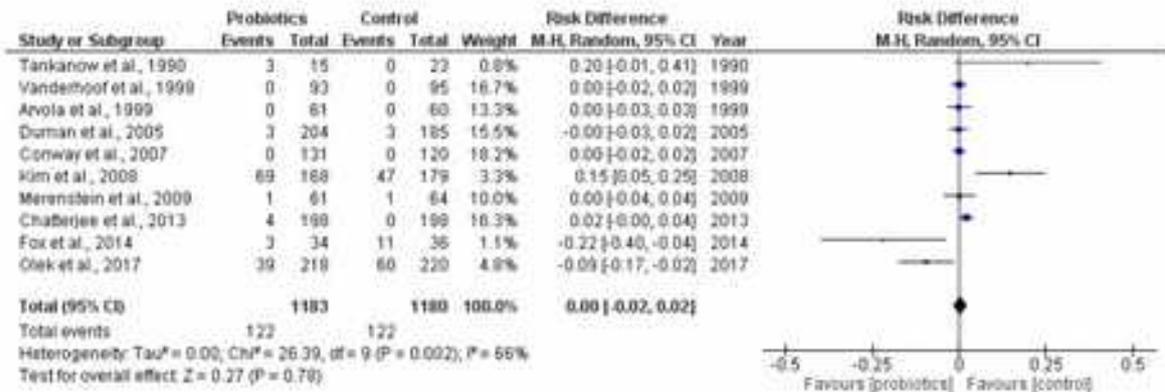


Figure 5 Adverse events

On n'observe pas de différence significative globale entre les groupes probiotiques et contrôle concernant les effets secondaires. On peut donc dire n'améliore pas significativement les effets secondaires dues à l'AAD.

Le panel complet des 17 études est de 3631 patients et toutes les études incluent des hommes et des femmes.

D'un point de vue général, les tests statistiques ont montré une différence significative de l'AAD qui est de 8% dans le groupe bénéficiant du traitement aux probiotiques contre 17,7% dans le groupe contrôle. De plus, ces tests ont montré une hétérogénéité non négligeable. Il faut donc prendre les chiffres précédents avec parcimonie.

Dans ce cas, il est compliqué de conclure que les microorganismes ingérés ont un effet bénéfique sur la santé du patient. Il faudrait plus de données allant dans ce sens pour affirmer que la définition des probiotiques donnée par l'OMS est juste. Tout au long de la méta-analyse, et par extension des études sur lesquelles elle est basée, les souches de microorganismes sont appelées probiotiques sans démonstration officielle de leur effet : ce terme est-il donc un abus de langage ou la définition de l'OMS et de la FAO n'est-elle pas assez pointue ?

A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome¹¹

Ce deuxième article a été écrit par 6 auteurs parmi lesquels 3 travaillent au services recherche et développement de l'entreprise Pilège, dont la cheffe de projet. L'objectif de l'étude est "d'évaluer l'efficacité d'un mélange probiotique chez des patients présentant des troubles fonctionnels intestinaux"(TFI).

Pour ce faire, les chercheurs ont testé un complément alimentaire, sous la forme d'un sachet, contenant quatre souches de bactéries lactiques suivant les quantité suivantes – 1.10¹⁰ cfu *Bifidobacterium longum* LA 101 (29%), *Lactobacillus acidophilus* LA 102 (29%), *Lactobacillus lactis* LA 103 (29%) et *Streptococcus thermophilus* LA 104 (13%) – ainsi que 2,3g de glucide (dont 1,9 g d'amidon), 0,027g de protéines et 0,015g de lipides par sachet. Concernant le placebo la composition ne diffère seulement par l'absence des souches.

Lors de l'étude, les probiotiques et le placebo sont distribués aux patients dans des sachets identiques. Concernant la prise du traitement et la posologie, il doit se prendre à jeun (dans l'étude il

11 S. Drouault-Holowacz et al., « A Double Blind Randomized Controlled Trial of a Probiotic Combination in 100 Patients with Irritable Bowel Syndrome », *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32, n° 2 (février 2008): 147-52, <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2007.06.001>.

est précisé que cela signifie au minimum trois heures après le dernier repas et 15 minutes avant le suivant) à raison d' un sachet par jour et il doit être dissout.

Afin de sélectionner les personnes participant à l'études les critères d'exclusions suivant ont été mis en place :

- La prise d'aucun traitement pouvant influencer les TFI durant la prise de probiotiques tels que des antidépresseurs, des opioïdes, des analgésiques narcotiques, des agents antispasmodiques ainsi que des modificateurs de la motilité intestinale.
- L'usage de laxatif et d'anti diarrhéique n'est pas interdit mais est fortement découragé
- L'interdiction de consommer des d'autres probiotiques ou compléments alimentaires une semaine avant et durant toute la durée du test
- Ramener les sachets vides à la fin du test

Toutes conditions remplies l'étude compte donc en finalité 100 patients (48 sous probiotiques et 52 sous placebo).

La durée de l'étude est de 4 semaines, durant ce laps de temps les patients vont devoir chaque semaine remplir des questionnaires concernant leurs symptômes notamment l'évolution de l'inconfort voire de leur douleur abdominale, la fréquence et la consistance de leurs selles. Cependant les réponses à ces questions sont dans tous les cas subjectives puisqu'elles sont à l'appréciation de chaque sujet or l'expression de la douleur est propre à ce dernier et donc il est plus intéressant de regarder le modèle d'évolution plutôt qu'un moment précis afin d'étudier les résultats.

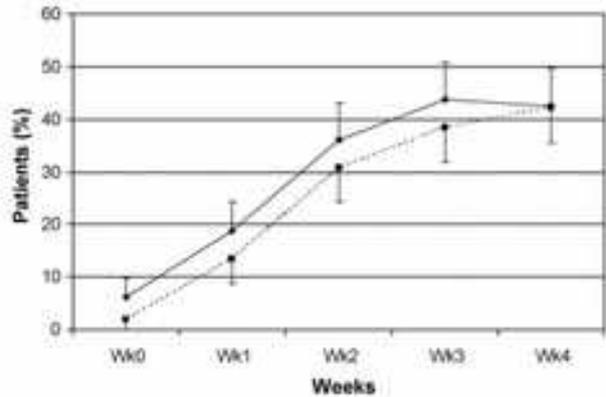
	Probiotic	Placebo
Number of patients	48	52
Age	47 ± 14	44 ± 14
Female gender % (n)	83.3% (40)	69.2% (36)
Subtype of IBS (%)		
C-IBS	25.0	32.7
D-IBS	29.2	28.8
A-IBS	45.8	36.5
ND	0	1.9
Discomfort/pain score	2.14 ± 0.39	2.10 ± 0.45

ND: not determined.

Figure 6 Caractéristiques des patients dans les groupes probiotiques et placebo

En plus des questions posées chaque semaine, les patients remplissent au début et à la fin du test des questionnaire officiels *the IBS (Irritable Bowel syndrom = TFI) specific FDD-quality-of-life (QOL)* ainsi que son homologue français le *SF-36*.

Comme tous les troubles intestinaux n'ont pas les mêmes répercussions, les patients sont séparés en trois groupes suivant leur trouble prédominant selon les critères de Rome II. On retrouve donc C-IBS, D-IBS et A-IBS pour respectivement *constipation-predominant*, *diarrhea-predominant* et *alternative*.



Les résultats de l'études sont présentés selon différents critères :

leurs symptômes associés aux IBI, dans le groupe probiotique (trait plein) et dans le groupe placebo (trait en pointillés)

- Le soulagement des symptômes liés aux TFI pour lequel on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes à des moments précis on peut toutefois conclure que l'amélioration des symptômes est significative dans les deux groupes.
- La douleur abdominale dans les sous-groupes A-IBS et D-IBS, là encore pour un instant donné on n'observe pas de différence significative (pvalue = 0,054) entre les deux sous-groupes cependant dans le sous-groupe A-IBS on observe une décroissance globale significative (pvalue = 0,023) de la douleur abdominale.

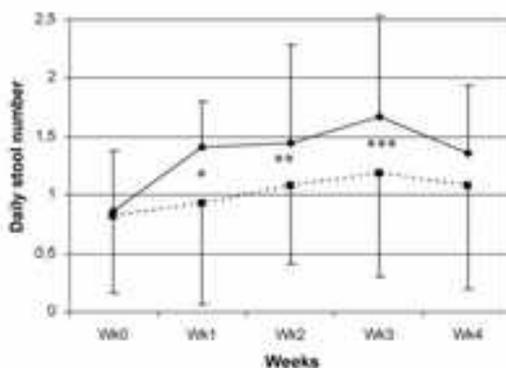
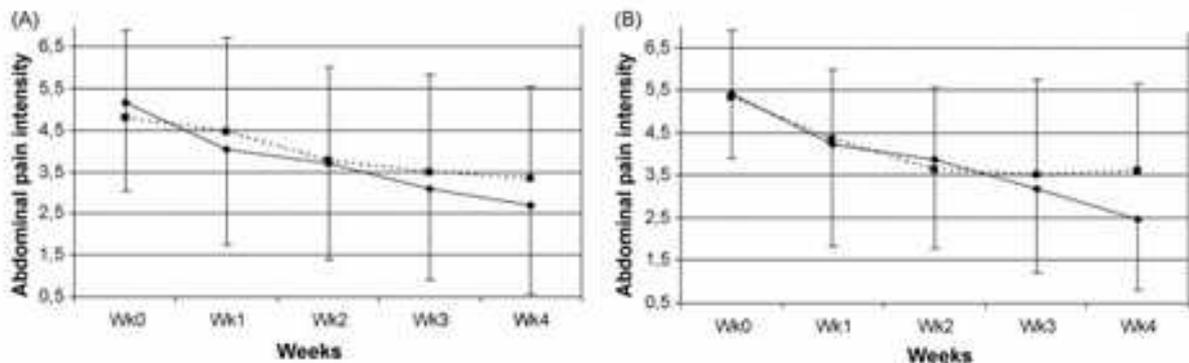


Figure 8 Scores de douleur abdominale chez la totalité des patients avec IBS (A) et groupe avec alternance diarrhée-constipation (B)

- La constance des selles dans le sous-groupe C-IBS, dans ce cas on observe une différence significative entre le groupe probiotique et le groupe placebo à la fin de la première, de la seconde et de la troisième semaine du traitement.

Figure 9 Nombres de selles quotidiens dans le sous-groupe à prédominance diarrhée

- Enfin les résultats sont analysés en fonction de certaines réponses concernant la qualité de vie : (le tableau ne présente qu'une liste non exhaustive des questions posées aux sujets)

Table 2 Evolution of some quality of life scores in the probiotic and placebo groups (percents of answers).
Evolution de plusieurs scores de qualité de vie dans les groupes probiotique et placebo (pourcentages de réponses).

	Never		Rarely		Occasionally		Often		Very often	
	Wk0	Wk4	Wk0	Wk4	Wk0	Wk4	Wk0	Wk4	Wk0	Wk4
Have you ever been bothered by flatulence problems?										
Probiotic (P=0.037)	2.08	10.42	12.50	33.33	25.00	18.75	39.58	25.00	20.83	12.50
Placebo (P=0.05)	5.88	9.62	15.69	23.08	11.76	28.85	52.94	30.77	13.73	7.69
Have you ever been awakened by digestive troubles or discomfort?										
Probiotic (P=0.031)	14.85	39.58	39.58	25.00	11.25	29.17	14.58	6.25	0.00	0.00
Placebo (P=0.05)	31.37	46.15	21.57	25.00	33.33	23.08	11.76	1.92	1.96	3.85
Have you ever felt the need to loosen your belt, or lie down after a meal?										
Probiotic (P=0.009)	8.33	37.50	25.00	18.75	41.67	37.08	22.92	16.67	2.08	0.00
Placebo (P=0.05)	11.76	30.77	21.57	23.08	33.33	26.92	25.49	15.38	7.84	3.85
Have you ever been bothered by bloating?										
Probiotic (P=0.001)	0	14.58	8.33	20.83	14.58	25.00	54.17	31.25	22.92	8.33
Placebo (P=0.003)	1.96	11.54	17.65	17.31	13.73	25.00	43.14	40.38	23.53	5.77
Do you have difficulties participating in your leisure activities?										
Probiotic (P=0.038)	39.58	68.75	37.50	18.75	14.58	8.33	8.33	4.17	0.00	0.00
Placebo (P=0.05)	39.22	30.98	31.37	27.45	25.49	17.65	1.96	3.92	1.96	0.00

Figure 10 Evolution de plusieurs scores de qualité de vie dans les groupes probiotiques et placebo (pourcentages de réponses)

Pour les probiotiques on remarque une évolution significative dans tous les cas, pour le groupe placebo ce n'est le cas que pour une question répertoriée dans le tableau : Avez-vous été dérangé par des ballonnements ?

Finalement l'étude n'a pas montré une efficacité supérieure des probiotiques par rapport au placebo concernant le soulagement des symptômes associés aux TFI. Cependant certains effets dû à ses troubles tels que la diminution de la douleur abdominale ou encore la fréquence des selles ont été analysés comme significativement améliorés de par la prise de probiotiques.

Une fois encore les probiotiques ont montré leur efficacité quant au soulagement des effets de différents symptômes sur le corps mais il n'a pas été démontré une efficacité sur les symptômes des

TFI. La définition des probiotiques leur donnant des effets positifs sur la santé n'est donc dans ce cas inexacte puisque c'est la qualité de vie qui est améliorée et non la pathologie.

Targeting patients' microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation¹²

La dernière étude du site accessible gratuitement porte sur une autre pathologie : la constipation fonctionnelle. C'est une méta-analyse de différentes études portant sur ce sujet dont les articles sont issus de *Medline, Web of Science* et *Cochrane Library*. Les différentes études portent sur des adultes ainsi que sur des enfants. Cependant la méta-analyse est plus vaste que le sujet traité, en effet les études sélectionnées portent sur l'utilisation de probiotiques, de prébiotiques ainsi que de fibres ou encore de symbiotiques (utilisation conjointe de deux ou plusieurs éléments cités précédemment).

Probiotic Strains	Daily dose	Subjects	Duration	Ref.	Results
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-07	10 ⁹ CFU/d	30	30 d	63	Beneficial effects
<i>B. lactis</i> DN-173 010	4.25x10 ⁸ CFU	126	2 w	64	Beneficial effects on stool frequency, defecation condition, and stool consistency
<i>B. lactis</i> DN-173 010	1.25 x10 ⁹ CFU	150	2 w	65	Beneficial effects
<i>B. lactis</i> GCL2905	10 ⁹ CFU	17	2 w	36	Beneficial effects
<i>B. lactis</i> GCL2905	~10 ⁹ CFU	62	2 w	38	GCL2905-fermented milk contributes to an increase in intestinal bifidobacteria, defecation frequency and stool quantity increased significantly
<i>B. lactis</i> DN-173 010	4.25x10 ⁸ CFU	159	5w	66	Increased stool frequency, but not statistically significant compared with control group
<i>B. lactis</i> HN019	17.2x10 ⁹ CFU	68	2w	67	Decreased whole gut transit time in a dose-dependent manner
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	8.5x10 ⁹ CFU	54	4 w	68	Beneficial effects on self-reported severity of constipation and stool consistency
<i>L. casei</i> Shirota	3x10 ⁹ CFU	87	4 w	69	Improvement in constipation severity
<i>Lactobacillus ruminans</i> DSM 17938	2x10 ⁹ CFU	66	4 w	70	<i>L. ruminans</i> is effective in improving bowel MOVEMENTS in adult patients with functional constipation but have no effect on stool consistency
<i>Lactobacillus paracasei</i> IMPC 2.3 (LMGP22043)	2x10 ⁹ CFU	83	15 d	71	Beneficial effects
<i>Lactobacillus GG</i> (LGG)	1 ml/kg/day of lactulose + 10 ⁹ CFU of LGG	84	12 w	72	LGG was not an effective adjunct to lactulose in treating constipation in children
<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> Lc35	8x10 ⁹ CFU	45	4 w	73	Lc35 was effective in reducing abdominal pain in children with chronic constipation
<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> Lc35 (Lc35)	8x10 ⁹ CFU	94	4w	74	Probiotic was not more effective than placebo on constipation
<i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938)	10 ⁹ CFU	44	8 w	75	Positive effect on bowel frequency, even when there was no improvement in stool consistency
<i>Bifidobacterium longum</i>	10 ⁹ CFU	59	3 w	76	Improvement in defecation frequency and abdominal pain
<i>Lactobacillus casei</i> PKN 33, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PKN 54, <i>Streptococcus thermophilus</i> PKN 66, <i>Bifidobacterium breve</i> PKN 25, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PKN 38, <i>Bifidobacterium infantis</i> (child-specific) PKN 27, and <i>Lactobacillus bulgaricus</i> PKN 29	10 ⁹ CFU	56	4w	77	Probiotics had a positive role in increasing the frequency and improving stool consistency
<i>Bifidobacterium lactis</i> strain DN-173 010	4.25x10 ⁸ CFU	159	5w	78	Probiotics did increase stool frequency

Figure 11 Clinical trials with probiotics in adults and children

La définition de la constipation donnée dans la méta-analyse est définie telle que l'élimination peu fréquente (< 3 mouvements intestinaux par semaine) ; en se basant sur les critères de Rome IV il est possible de séparer les sujets en trois catégories distinctes :

- Constipation par transit normal
- Constipation à transit lent (la plus courante)
- Trouble de l'évacuation rectale ou défécatoire

Suivant le type de constipation dont est atteint le sujet les différences concernant l'hétérogénéité de son microbiote sont multiples, on observe une expansion du nombre de certaines bactéries ou la diminution du nombre d'autres bactéries ou encore ces deux événements conjoints. La concentration en bactérie diffère donc, chez un même individu, au cours du temps ce qui provoque des troubles de son système digestif. Dans les études sélectionnées pour la méta-analyse les probiotiques utilisés pour traiter les patients ne sont pas les mêmes ainsi que leur dose de plus les durées de traitements différents.

Cette étude ne présente pas, comme cela pouvait être le cas pour les autres, de tests statistiques permettant d'affirmer si l'usage de probiotiques dans le cas de constipation apporte une amélioration de la santé du patient. Les seules données concernant les études sont les conclusions présentées dans celles-ci cependant sans test statistique, seuil d'erreur ou intervalle de confiance il n'est pas possible de les analyser. Afin d'être certains de l'efficacité des probiotiques il faudrait reprendre tous les articles cités afin de comparer les tests effectués et de vérifier les limites des résultats explicitées par les chercheurs.

En conclusion de la méta-analyse il est présenté que certains probiotiques montrent des effets bénéfiques sur l'état du patient mais cette dernière seule ne permet pas de dire lesquels et par conséquent quelles souches micro-organiques pourraient rentrer dans la définition des probiotiques donnée par l'OMS et la FAO. Une fois encore le terme probiotique est utilisé pour caractériser les microorganismes utilisés avant d'avoir montré leur efficacité sur l'amélioration de la santé, ils ne remplissent donc pas la définition qui leur est attribuée.

C. D'autres études faites sur des probiotiques

1. Des études qui vont dans le sens de la définition

Using probiotics as supplementation¹³

Le premier article s'intitule « Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy » et a été publié sur MPDI, une revue couvrant tous les domaines scientifiques, en février 2020. Il s'agit d'une méta-analyse qui a été réalisée en Chine et financée par un programme de recherche industrie-université, regroupant toutes les études portant sur *H.P.*, son traitement, les probiotiques utilisés et les études cliniques.

La bactérie *Helicobacter pylori* (*H.P.*) est un pathogène pouvant causer des problèmes gastriques, jusqu'au cancer, qui est un cancer des parois épithéliales. Il a colonisé la moitié de la population mondiale, mais il est présent chez 4 personnes sur 5 en Chine. Si sa présence devient trop importante dans l'estomac, les infections qu'il cause peuvent s'aggraver.

Le principal traitement utilisé est une association d'antibiotiques qui fonctionne dans la plupart des cas, la triple thérapie : 2 antibiotiques et un inhibiteur de la pompe à protons permettant de réduire les sécrétions d'acide gastrique, améliorant l'efficacité des antibiotiques.

Malgré tout, le fait de n'utiliser que cette thérapie a entraîné quelque chose d'inévitable : l'apparition de souches *H.P.* résistantes aux antibiotiques. Ainsi, de 2000 à 2014, le taux de résistance du pathogène à un des antibiotiques a augmenté de 50%. Or, ceci a eu pour conséquence de réduire le taux d'éradication, le rendant inférieur à 80%, qui est le seuil clinique. En plus de ce problème, on constate entre autres que les effets secondaires dus aux 2 antibiotiques peuvent entraîner la

13 Jianfu Ji et Hong Yang, « Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter Pylori* Antibiotic Therapy », *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 3 (8 février 2020): 1136, <https://doi.org/10.3390/ijms21031136>.

prolifération d'autres agents pathogènes. Une des formes de résistance est l'apparition d'un biofilm produit par *H.P.*, lui permettant de s'isoler et sélectionner les substances avec lesquelles il entre en contact.

L'idée est donc venue d'utiliser des probiotiques afin de parer ces problèmes, mais des études ont aussi montré que certaines souches probiotiques étaient des antagonistes de *H.P.*

Par exemple, des souches probiotiques de la famille *Lactobacillus* peuvent inhiber la croissance de *H.P.* On peut aussi citer *Lactobacillus pentosus* qui, grâce à l'acide lactique sécrété, inhibe *H.P.*, qu'elle soit résistante au traitement ou non.

Mais le rôle des probiotiques est avant tout de favoriser la croissance de certaines souches, entrant alors en compétition avec *H.P.* pour adhérer aux cellules épithéliales, dont certaines comme *Lactobacillus gasseri* peuvent entraver l'adhésion du pathogène.

C'est donc grâce à tous ces mécanismes qu'il a été suggéré d'utiliser des probiotiques contre ce pathogène.

Parmi les études citées, aucune d'entre elles ne montre de diminution de l'efficacité du traitement lorsqu'il est associé à des probiotiques. De plus, une étude menée sur 86 enfants a démontré que le taux d'éradication passait de 58 à 85% grâce à la souche *Lactobacillus casei*. Enfin, d'autres souches probiotiques ont démontré qu'elles étaient capables de détruire le biofilm ou d'empêcher sa formation. En conclusion, cette méta-analyse semble montrer que certaines souches ont des effets très bénéfiques lorsqu'elles sont associées aux principaux traitements contre *H.P.*

Malgré tout, les auteurs restent vigilants sur le fait qu'il faut bien tester la spécificité entre une souche probiotique précise et le traitement auquel on veut l'associer. Ils signalent également que certains rapports affirment que les probiotiques n'ont aucun effet significatif sans s'attarder sur ce sujet, ce qui s'apparente à un biais de sélection, c'est-à-dire qu'ils n'ont mentionné que les études leur permettant d'appuyer leurs propos. Il y a également un problème au niveau de la revue, qui a été controversée¹⁴ et accusée de publier des revues qui n'étaient pourtant pas validées par les évaluateurs, le fait de payer une somme assez élevée suffirait à voir son article publié.

Évidemment, ces informations sont démenties sur leur site

Enfin, les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Ce que l'on peut tirer de cet article est que les auteurs appuient fortement les études montrant les bénéfices des probiotiques, mais survolent celles ne montrant aucun effet.

Pourtant, une des études¹⁵ allant contre leur sens semble sérieuse puisqu'elle comporte 209 patients, ce qui est assez conséquent, et qu'il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo. Étant donné qu'il s'agit d'une méta-analyse, nous ne connaissons pas les compositions des placebos. Celle-ci n'a démontré aucune différence dans le taux d'éradication, ni l'apparition d'effets secondaires, ni dans le taux de guérison.

Ainsi, si on compare les résultats présentés sur cet article avec la définition posée, les probiotiques utilisés respectent bien cette définition puisqu'ils améliorent l'éradication du pathogène et permettent aussi de lutter contre l'antibiorésistance, qui est un problème de santé mondial, en éradiquant également les souches qui le sont.

Effect of probiotic supplementation on the mental status¹⁶

Comme dit précédemment, la deuxième étude porte sur la supplémentation en probiotiques pour accompagner le traitement du trouble dépressif majeur (TDM).

Nommée « The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet », elle a été publiée sur *Nutrition Journal*, qui est une revue scientifique s'intéressant à la nutrition, l'activité physique et le vieillissement, en août 2019 et a été financée par l'université de Lublin en Pologne. L'étude clinique a duré 12 semaines, ce qui est assez élevé et est donc assez

14 MDPI, « Critique du MDPI défense », 9 juin 2022,

<https://www.mdpi.com/about/announcements/1558>; Paolo Crosetto, « Critique du MDPI reproche », 20 avril 2021, <https://paolocrosetto.wordpress.com/2021/04/12/is-mdpi-a-predatory-publisher/>.

15 Ji et Yang, « Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter Pylori Antibiotic Therapy ».

16 Hanna Karakula-Juchnowicz et al., « The Study Evaluating the Effect of Probiotic Supplementation on the Mental Status, Inflammation, and Intestinal Barrier in Major Depressive Disorder Patients Using Gluten-Free or Gluten-Containing Diet (SANGUT Study): A 12-Week, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Study Protocol », *Nutrition Journal* 18, n° 1 (décembre 2019): 50, <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x>.

fiable. Elle a suivi 120 personnes selon une méthode de randomisation en double aveugle, avec un contrôle par placebo. Dans cette étude, il est précisé que le placebo ne contient que les "excipients, c'est-à-dire l'amidon de maïs, les maltodextrines et la coquille de la capsule". Pour ce qui est de son apparence, le placebo n'est différentiable au probiotique ni par sa forme, sa couleur, son odeur ni son goût.

Il est légitime de se demander comment une supplémentation en probiotiques pourrait avoir une quelconque utilité dans le cas d'une maladie comme celle-ci. Or, au cours des dernières années, de très nombreuses études ont permis d'observer que l'intestin agit comme notre deuxième cerveau et qu'il est fortement relié à celui-ci.

Dans le monde 350 millions de personnes sont atteintes de TDM et ½ n'est pas traitée, ce qui laisse une place vacante pour différents, certains pouvant être vendus dans un seul but lucratif.

Bien que cette maladie soit connue pour être cérébrale, de plus en plus de preuves démontrent qu'elle est systémique, donc du corps entier. Parmi ses facteurs déclencheurs, on peut citer le système immunitaire qui a un fort impact. Il est bien connu que le système digestif est très lié à l'immunité puisque son immense surface permet d'avoir un grand contact avec l'extérieur par les aliments ingérés ; déterminant ainsi un axe intestin-cerveau-microbiote. En effet, le microbiote agit sur la barrière intestinale et renforce la paroi épithéliale, une « bonne » composition permet un maintien de l'équilibre pro et anti-inflammatoire.

En plus du microbiote, le gluten, par les différents métabolites qui en découlent lors de sa digestion, peut également modifier l'équilibre du système inflammatoire.

Les chercheurs ont donc voulu tester l'effet des probiotiques, en association ou indépendamment d'un régime sans gluten, sur le TDM. Ils ont donc formé 4 groupes pour étudier ces différentes combinaisons. Au cours des 12 semaines, ils évalueront de nombreux facteurs physiologiques, qui sont donc objectifs et invariables d'un sujet à l'autre, comme certains marqueurs inflammatoires, la perméabilité intestinale, ou encore des analyses de selles et électroencéphalogramme (EEG). Mais les critères « primaires », ceux qui sont les plus importants aux yeux de l'étude, concernent le bien-être des patients, en évaluant la gravité des symptômes, la qualité de vie ou encore le niveau de stress.

Malheureusement, les résultats de l'étude n'ont pas encore été publiés mais d'après eux, le régime sans gluten et une supplémentation adaptée en probiotiques serait essentielle pour inhiber la cascade immuno-inflammatoire, pouvant mener à un TDM.

Malgré tout, leur article comporte des sources montrant l'effet des probiotiques et du régime sans gluten, leur objectif étant donc plutôt d'évaluer la symbiose entre ces 2 traitements.

Les auteurs ont tout de même soulevé quelques limites à leur étude, comme la démotivation possible des participants, due à leur maladie.

On peut relever d'autres limites à leur étude, comme les très nombreux critères de sélection pour y entrer, notamment sur l'âge, l'IMC, des comorbidités psychiatriques, bien que certains de ces critères de sélection soient compréhensibles, comme les maladies immunitaires. Mais il y a aussi le fait que malgré que les résultats soient obtenus par un questionnaire, le bien-être est subjectif et peut varier d'un individu à un autre.

Enfin, il est notifié que parmi les auteurs, l'une d'entre eux est actionnaire d'une entreprise de vente de probiotiques, et que deux autres ont été rémunérés par cette même entreprise qui est Sanprobi. Cependant, ils affirment que cela n'a pas affecté le contenu de l'étude.

Finalement, l'étude ne permettra que partiellement d'évaluer si les probiotiques utilisés respectent la définition car elle se focalise sur le bien-être, la santé biologique n'étant que secondaire. Bien que ces deux notions soient reliées, il sera donc difficile de trancher puisque le bien-être sera mis en avant et qu'il est subjectif, alors que la science se doit d'être objective.

2. Des études qui ne vont pas dans le sens de la définition

Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response¹⁷

Cet article nommé « Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response » a été publié chez Science en décembre 2021.

Science est une revue scientifique généraliste hebdomadaire américaine. Ils publient des articles sur tous les domaines scientifiques. Ce journal est l'une, si ce n'est la référence scientifique sur les publications.

Les cancers sont de nos jours la principale cause de mortalité et, bien que les traitements soient de plus en plus développés, aucun n'a un taux de réussite de 100%.

Ici, les chercheurs s'intéressent au mélanome, qui est un cancer développé à partir des cellules de la pigmentation : les mélanocytes.

L'une des techniques pour guérir de ce cancer est l'ICB : Immunotherapy Checkpoint Blocage. On comprend donc que cette thérapie vise le système immunitaire, qui joue un rôle très important dans les cancers, il peut en être la cause ou aider à en guérir.

Or, comme nous l'avons vu au cours des précédentes études, le système immunitaire est très intimement lié au système digestif, donc au microbiote.

Le but de cette étude est donc de tester si les probiotiques et les fibres alimentaires, même si nous n'en parlerons que très peu, ont un impact sur le cancer ou son traitement. Avant même les probiotiques, les chercheurs ont remarqué une plus forte abondance d'une certaine bactérie, Ruminococcacea, chez les personnes répondant au traitement, mais n'ont pas vu de différence de composition générale en flore bactérienne.

Sur les humains, ils n'ont observé aucune influence significative de la prise de probiotiques, et ont donc utilisé des souris pour faire leur étude, afin de pouvoir tester d'autres choses.

Ils ont évalué différents facteurs, comme la probabilité de survie sans progression (SSP) de la tumeur où aucune différence n'a pu être démontrée, la croissance de la tumeur, qui était plus forte avec les 2 probiotiques utilisés. En parallèle, ils ont constaté que ces mêmes souris avaient une plus faible quantité de cellules immunitaires sur la localisation tumorale, ce qui est sûrement une cause de sa plus grande croissance. En effet, on observe une diminution de la fréquence des lymphocytes T cytotoxiques, ceux qui ont pour rôle de tuer les cellules tumorales.

Ensuite, ils ont testé l'association probiotiques et fibres alimentaires, et ont remarqué que la SSP était plus élevée sans prise de probiotiques + apport en fibres. Selon cette même combinaison, on remarque aussi de meilleures chances de réponse au traitement même si ce n'est pas statistiquement significatif.

En conclusion, selon cette étude et concernant les probiotiques étudiés, ceux-ci peuvent s'avérer inutiles voire néfastes puisqu'ils aggravent la maladie, ou en tout cas qu'ils diminuent la réponse à celle-ci.

Les chercheurs ont néanmoins nuancé en disant que d'autres études prouvent le contraire, ce qui soulève la nécessité de nouvelles recherches, avec des cohortes plus élevées pour une meilleure fiabilité afin d'aboutir à un résultat clair et indiscutable.

Dans ce cas, on constate donc que les probiotiques utilisés comme adjuvant pour ce traitement vont à l'encontre de la définition donnée par l'OMS puisqu'ils aggravent la maladie et n'ont aucun impact significatif sur la réponse au traitement, voire en diminuent les chances.

III. Conclusion

En conclusion, on peut dire que les probiotiques sont très prometteurs mais que la définition de l'OMS est très vague.

17 Christine N. Spencer et al., « Dietary Fiber and Probiotics Influence the Gut Microbiome and Melanoma Immunotherapy Response », *Science* 374, n° 6575 (24 décembre 2021): 1632-40, <https://doi.org/10.1126/science.aaz7015>.

On pourrait donc suggérer quelques spécifications.

Tout d'abord, comme nous avons pu le voir, les probiotiques sont surtout utilisés comme adjuvants et ne constituent que très rarement un traitement en eux-mêmes. Il paraît important de faire de la prévention dessus afin qu'il n'y ait pas de confusion ni chez les professionnels de santé, ni chez les patients. Ensuite, parmi les études citées, ceux ayant démontré une efficacité ont été utilisés dans des pathologies liées au système digestif, il semblerait donc qu'ils ne soient efficaces que dans cette utilisation.

En outre, ce ne sont que certaines souches pour certaines pathologies qui ont été testées, et chaque souche a un rôle différent et un métabolisme différent. Ainsi, lorsque l'on souhaite associer des probiotiques à un traitement, il faudrait auparavant réaliser une étude prouvant le bénéfice que l'on peut tirer de l'usage des probiotiques.

Enfin, de nombreuses études réalisées sont reliées de près ou de loin à des entreprises commercialisant ces produits, il serait donc judicieux que les prochaines études soient entièrement indépendantes de l'industrie probiotique, et s'assurer que les chercheurs n'aient aucun conflit d'intérêt pouvant biaiser l'étude, autant dans un sens que dans l'autre.

Le problème ne vient finalement peut-être pas de la définition en elle-même mais de l'utilisation du mot puisque ce dernier est utilisé dans le langage courant même avant que les qualités de probiotiques ne soient démontrées scientifiquement. Pour pallier ce problème il serait peut-être intéressant de mettre en place un système de "marque déposée" pour le mot probiotique afin de limiter son utilisation à la définition qui lui est donnée par des agences de santé et d'agroalimentaire reconnues. Avec ce système, l'utilisation de la marque Probiotiques pourrait appartenir à une organisation mondiale, comme l'OMS, et en autoriser l'utilisation qu'aux entreprises ayant validé certains tests sur l'efficacité ou l'utilité.

Remarque : Comme vous l'avez sûrement constaté, il n'y a pas d'avis d'un expert sur le sujet. En effet, nous avons envoyé un mail à un de nos professeur qui était très bien renseigné sur les probiotiques afin d'avoir son avis et d'autres choses pour alimenter notre dossier. Malheureusement il n'a toujours pas répondu et il est désormais trop tard pour contacter une autre personne.

Malgré tout, notre enseignant nous a donné un cours sur le microbiote et nous avons eu quelques exposés sur les probiotiques, nous avons donc quelques connaissances sur le sujet même si nous sommes conscients que cela ne remplace pas l'apport d'un expert.

Lexique des abréviations

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux
- IBS (abréviation anglaise) : Irritable Bowel Syndrom (en français : syndrome du côlon irritable)
IBS et TFI représentent les mêmes pathologies
- AAD : Diarrhée associée aux antibiotiques

Bibliographie

- aquaportail. « Définition spp », 17 mai 2020. <https://www.aquaportail.com/definition-3277-spp.html>.
- Batista, T. M., E. T. A. Marques, G. R. Franco, et B. Douradinha. « Saccharomyces Boulardii ». *Genome Announcements* 2, n° 6 (24 décembre 2014): e01345-14. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01345-14>.
- Blaabjerg, Sara, Daniel Artzi, et Rune Aabenhus. « Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Antibiotics* 6, n° 4 (12 octobre 2017): 21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>.
- Ceresola, E.R., R. Ferrarese, A. Preti, et F. Canducci. « Targeting Patients' Microbiota with Probiotics and Natural Fibers in Adults and Children with Constipation ». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 22, n° 20 (octobre 2018): 7045-57. https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16177.
- Crosetto, Paolo. « Critique du MDPI reproche », 20 avril 2021. <https://paolocrosetto.wordpress.com/2021/04/12/is-mdpi-a-predatory-publisher/>.
- Drouault-Holowacz, S., S. Bieuvelet, A. Burckel, M. Cazaubiel, X. Dray, et P. Marteau. « A Double Blind Randomized Controlled Trial of a Probiotic Combination in 100 Patients with Irritable Bowel Syndrome ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32, n° 2 (février 2008): 147-52. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2007.06.001>.
- Ji, Jianfu, et Hong Yang. « Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter Pylori Antibiotic Therapy ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 3 (8 février 2020): 1136. <https://doi.org/10.3390/ijms21031136>.
- Karakula-Juchnowicz, Hanna, Joanna Rog, Dariusz Juchnowicz, Igor Łoniewski, Karolina Skonieczna-Żydecka, Paweł Krukow, Malgorzata Futyma-Jedrzejewska, et Mariusz Kaczmarczyk. « The Study Evaluating the Effect of Probiotic Supplementation on the Mental Status, Inflammation, and Intestinal Barrier in Major Depressive Disorder Patients Using Gluten-Free or Gluten-Containing Diet (SANGUT Study): A 12-Week, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Study Protocol ». *Nutrition Journal* 18, n° 1 (décembre 2019): 50. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x>.
- Laboratoire Adare Pharmaceuticals SAS. « Lactéol Vidal ». Vidal, 28 janvier 2014. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lacteol-5351.html>.
- Laboratoire Biocodex. « Ultra-levure Vidal ». Vidal, 20 mars 2018. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ultra-levure-26075.html>.
- Laboratoire Pierre Fabre Médicament. « Carbolevure Vidal ». Vidal, 21 août 2018. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/carbolevure-1630.html>.
- Lorot, Fanny. « Thèse probiotiques », 2016. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01410423/document>.
- MDPI. « Critique du MDPI défense », 9 juin 2022. <https://www.mdpi.com/about/announcements/1558>.
- Pilege Laboratoire. « Site Pileje », s. d. <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>.
- « Rapport OMS/FAO », s. d. <https://www.fao.org/3/y6398f/y6398f.pdf>.
- Spencer, Christine N., Jennifer L. McQuade, Vancheswaran Gopalakrishnan, John A. McCulloch, Marie Vetizou, Alexandria P. Cogdill, Md A. Wadud Khan, et al. « Dietary Fiber and Probiotics Influence the Gut Microbiome and Melanoma Immunotherapy Response ». *Science* 374, n° 6575 (24 décembre 2021): 1632-40. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7015>.
- « Wikipédia Probiotiques », s. d. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Probiotique>.

Part du travail de chacun :
50% Hugo Brugiere 50% Chloé Chambard