

**THÈSE**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Toulouse par

**Madame Camille BACHIÉ et Monsieur Renaud DANNI**

Le 06 Septembre 2022

**Intérêt de l'utilisation des souches de probiotiques contenues dans les spécialités  
considérées comme médicaments dans la prévention des diarrhées aux antibiotiques chez  
le patient adulte en ambulatoire : une revue systématique de la littérature.**

Directeur de Thèse : **Monsieur le Docteur Marc LORRAIN**

Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ	Président
Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT	Assesseur
Monsieur le Docteur Hervé GACHIES	Assesseur
Monsieur le Docteur Marc LORRAIN	Assesseur

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALEGAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCÓVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
 Professeur BOUTAULT Franck  
 Professeur CARON Philippe  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur GRAND Alain  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MARCHOU Bruno  
 Professeur PERRET Bertrand  
 Professeur RISCHMANN Pascal  
 Professeur RIVIERE Daniel  
 Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq	Mme NOURHASHEM Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-SOLHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

P.U. - P.H. 2ème classe		Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b> M. ABITTEBOUL Yves M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Moko M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSIEL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	<b>Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène</b> Mme MALAVALD Sandra
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAJREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnes	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
<b>P.U. Médecine générale</b> M. MESTHÉ Pierre Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maléutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yotande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		
<b>M.C.U. Médecine générale</b>			
M. BISMUTH Michel			
M. BRILLAC Thierry			
Mme DUPOUY Julie			
M. ESCOURROU Emile			

**Maîtres de Conférence Associés**

<b>M.C.A. Médecine Générale</b>	
M. BIREBENT Jordan	
Mme BOURGEOIS Odile	
Mme BOUSSIER Nathalie	
Mme FREYENS Anne	
Mme LATROUS Leila	
M. PIPONNIER David	
Mme PUECH Marielle	

## **Remerciements aux membres du jury**

***A Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ,***

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de présider notre jury de thèse. Recevez ici toute notre reconnaissance et l'expression de notre plus profond respect.

***A Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,***

Vous nous faites l'honneur de faire partie de notre jury de thèse et d'évaluer ce travail. Recevez ici tous nos remerciements.

***A Monsieur le Docteur Hervé GACHIES,***

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant de le juger. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

***A Monsieur le Docteur Marc LORRAIN,***

Nous te remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse alors que nous te savons déjà bien occupé. Nous sommes reconnaissants de ta confiance, de ta disponibilité et de ta bienveillance. Reçois ici toute notre gratitude.

## Remerciements personnels de Camille

### ***A mes parents,***

Merci d'avoir toujours été présents pour moi, de m'avoir encouragée et soutenue quels que soient mes choix. Merci de m'avoir permis d'aller jusqu'au bout à chaque fois. Je ne serais pas là sans vous et votre amour indéfectible. J'espère que je serai à la hauteur pour Rose comme vous l'avez été pour nous. Je vous aime.

### ***A Julia,***

Ma petite sœur, merci pour notre complicité et ton écoute infallible. Tous nos moments passés ensemble me sont précieux. Je te souhaite une belle réussite dans tous tes projets et que le bonheur soit chaque jour au rendez-vous.

### ***A Renaud,***

Pour l'amour, le soutien et la patience dont tu fais preuve chaque jour. La vie me paraît plus simple à tes côtés. Tu me rends heureuse. Je suis fière de toi et de notre famille nouvellement agrandie avec l'arrivée de notre Rose. Merci pour tout. Je t'aime.

### ***A Rose,***

Merci d'être ce bébé dont je suis si fière. Je n'espérais pas avoir un bébé aussi parfait que toi. Je ferai au mieux pour t'accompagner dans cette vie qui s'offre à toi. Je t'aime.

### ***A mes grand-mères,***

***Mamie Jo,*** ta spiritualité et tes convictions sont inspirantes. Je me souviendrai toujours de tes paroles « Fais confiance à la vie ».

***Mamie Castelnau,*** tu n'es plus là mais ton parcours de vie et ta force de caractère suscitent l'admiration.

### ***Jacqueline,***

Merci de nous avoir toujours considérées comme tes petits enfants.

### ***A mon grand-père,***

Qui n'est plus là mais qui je suis sûre aurait été fière de moi. Merci.

***A mon autre grand-père,*** que je n'ai jamais connu mais avec qui, je pense, nous aurions passé de très bons moments.

***A ma belle-famille,*** Betty, Christian, Manou, Bastien, Manuela, Lisa et Maxime,  
Merci de m'avoir acceptée dans votre famille. Merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée. Vous êtes de belles personnes.

***A mes amis*** et plus particulièrement Fabien, Macarena & Emilien, Catherine & Guillaume, Laurie, Naïma et Blandine,  
Merci d'être vous, de m'avoir aidée et soutenue dans les moments les plus difficiles et pour tous ces fous rires également. Fabien, j'espère que l'on continuera à regarder les étoiles encore longtemps.

***A mes co-externes et amis,*** David, Cindy, Coline, Anaïs, Wiem,  
Merci pour tous les moments passés ensemble. Je garderai de très bons souvenirs grâce à vous. Je vous souhaite une belle continuation.

***A mes maîtres de stage,***

Merci à toutes les équipes des différents cabinets et lieux de stage pour votre accueil, votre bienveillance, vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré. Je remercie plus particulièrement Marc qui m'a fait basculer dans la médecine générale et que je retrouve avec plaisir pour ce dernier stage. J'ai également une pensée toute particulière pour Marie avec qui nous avons pu échanger longuement sur les routes du Comminges et dont la pratique de la médecine est inspirante. Marie-Agnès, Emmanuel, Myriam et Anne vous avez été des maîtres de stage formidables, merci encore.

***A Louna,***

Avec qui la vie est plus douce et parfois mordante.

***A tous ceux que je n'ai pas mentionnés,***

Je ne vous oublie pas et vous remercie également pour tout ce que vous avez pu m'apporter.



## Remerciements personnels de Renaud

**A mes parents**, malgré votre surprise lors de ma candidature à la passerelle de médecine, vous avez été tout de suite d'un grand soutien et compréhensifs.

Vous nous avez assurés un petit nid douillet pour la naissance de Rose pendant que nous travaillions sur cette thèse. Toujours prêts pour la moindre de nos demandes, toujours là pour m'écouter, m'encourager, me faire avancer ; depuis toujours. Ce projet était long et ma priorité, avec Bastien on est la vôtre. Merci. Je vous aime.

**A Camille**, de toute façon c'était écrit... Mon pilier, merci pour ton accompagnement quotidien, ton soutien, ta patience, tes sourires et ton amour. Merci pour la famille qu'on a su fonder. Merci pour ce plus adorable et beau des bébés que tu as mis au monde avec force. Je suis fier de toi. Les journées sont trop courtes à tes côtés. Je t'aime. (Vivement les vacances !)

**A Rose**, merci d'être arrivée dans nos vies, d'être le bébé dont on rêvait. Tu as rendu ce travail encore plus long mais comment résister à tous tes sourires (et tes pleurs...). Je suis déjà fier de toi, tu es ma « nouvelle » raison de vivre. Je t'aime.

**A Bastien et Manuela**, pendant quelques années en colocation pendant ma première vie étudiante, merci de m'avoir supporté à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Bastien, malgré ton incompréhension initiale, tu n'as jamais cherché à me faire changer d'avis, je savais que tu savais que j'allais y arriver, ça m'a porté et ça y est, je suis au bout. Merci pour les moments de rire que tu m'apportes dans tes réactions bien à toi. Merci d'être mon grand frère et merci pour les fenêtres...

Manuela, merci d'être entrée dans la vie de mon frère, de l'avoir suivi, porté, supporté ! Merci, pour nos longues discussions dès notre connaissance, pour les potins des copains, pour ton soutien, ton calme et les mises à jour sur les pathologies pédiatriques que tu as su m'imposer.

**A Lisa et Maxime**. D'abord Lisa, mon rayon de soleil dans mes premières années de médecine, fier d'être ton tonton, ton parrain, tu es celle qui m'a fait faire et qui m'a donné le plus de

sourires ces années-là. Maxime, tu as su aussi arriver quand il le fallait, au début de l'internat, un vrai bonheur de vivre tes éclats de rire à distance, mon déconfinement à moi. Je vous aime.

**A Manou**, merci pour ton soutien infaillible, pour la fierté dans tes yeux, ton amour et ton lapin à la moutarde... Merci aussi de nous avoir permis de nous évader à Hauruc où le plus gros de ce travail a été réalisé. Merci d'être toujours le pilier des cousins. Papi me manque.

**A ma belle-famille**, Valérie, Jean-Paul, Julia, Mamie Jo **et au quartier Fontenilles**, qui ont su m'accueillir et tout de suite me faire me sentir bien à leurs côtés.

**Aux amis de la contre-pantouflade, les « ICAM »**, Louis, Pierre, PEB, Magali, Bru, Camille, Martin, etc.. à Pauline et Vital, vos +1, +2, +3 ... Merci d'avoir été là tout au long de ces années, de votre soutien, de votre compréhension et de ne pas vous être lassés de mes refus incessants pour que je puisse avancer. Merci d'avoir continué à proposer, merci aussi pour les moments d'évasion que vous avez su m'offrir, ils ont été salutaires. Je me sens encore des vôtres, merci.

**Aux P...asses et Charlène** (qui a choisi la médecine générale, elle !), vous avez tout de suite cherché à m'intégrer dans la promotion, dès mon arrivée. Grâce à vous, à vos fiches et à vos soirées parfois un peu trop arrosées, je me suis senti plus jeune et je suis arrivé au bout, soutenu et jamais jugé. Merci.

**A l'équipe de la BU de l'Arsenal**, Paulo, Bubuche, Jerem, Valoch et Valou, Jean x2 et tous les autres, merci de m'avoir poussé à travailler (un peu) pour l'ECN. Promis, un jour, je ferai un baby.

**A Aurélie**, le fil rouge de mes années médecine, merci.

**A tous mes maîtres de stages**, et notamment Caro et Laurent, merci pour votre implication, votre confiance et vos astuces. A tout de suite Laurent pour de nouvelles aventures. A très vite Caro pour quelques bons moments.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

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

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

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »*

## Liste des abréviations

AC :	Amoxicilline - Acide Clavulanique
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC :	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
<i>C. difficile</i> :	<i>Clostridium difficile</i>
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CONSORT :	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAA :	Diarrhée aux antibiotiques
DACD :	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>
DUMG :	Département universitaire de médecine générale
ECR :	Essais cliniques randomisés
EI :	Événement indésirable
EIM :	Effet indésirable médicamenteux
FMC gastro :	Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie
GSRS :	Gastrointestinal symptom rating scale
<i>H. Pylori</i> :	<i>Helicobacter Pylori</i>
HAS :	Haute autorité de santé
HeTOP :	Health Terminology / Ontology Portal
IC :	Intervalle de confiance
ITT :	Intention de traiter
LB :	<i>Lactobacillus LB Inactives</i>
LR :	<i>Lactobacillus casei variété rhamnosus</i>
MeSH :	Medical subject heading
MSU :	Maître de stage universitaire
NST :	Nombre de sujet à traiter
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PICO :	Patient, intervention, comparateur, outcome (critère de jugement)
PICOS :	Patient, intervention, comparateur, outcome, Study design

PRISMA :	Preferred Reporting Items for Sytematic reviews and Meta-Analyses
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
RR :	Risque relatif
SB :	<i>Saccharomyces boulardii</i>
SMR :	Service médical rendu
SUDOC :	Système Universitaire de Documentation
UFC :	Unité formant une colonie
vs :	Versus
WGO :	World Gastroenterology Organisation

## **Table des matières**

Tables des tableaux.....	2
Table des figures .....	2
1. Introduction .....	3
2. Matériel et méthodes .....	6
2.1. Type d'étude.....	6
2.2. Critères d'éligibilité.....	7
2.3. Stratégie de recherche .....	8
2.4. Processus de synthèse narrative .....	9
3. Résultats.....	11
3.1. Description des études .....	11
3.2. Risques de biais des études incluses .....	15
3.3. Effet de l'intervention.....	16
4. Discussion.....	24
Conclusion .....	31
Bibliographie .....	32
Annexe 1 : Mécanisme d'action des probiotiques et des prébiotiques. ....	36
Annexe 2 : Type d'article à inclure dans les thèses.....	37
Annexe 3 : Equations de recherche. ....	38
Annexe 4 : Articles exclus après lecture intégrale. ....	39
Annexe 5 : Tableaux d'extraction des données. ....	41
Annexe 6 : Tableaux des principales caractéristiques et principaux résultats des articles inclus. .....	42
Annexe 7 : Sensibilité de différentes souches probiotiques aux antibiotiques testés. ....	45

## **Tables des tableaux**

Tableau 1: Probiotiques et antidiarrhéiques reconnus comme médicaments. ....	5
Tableau 2: Critères PICOS.....	7
Tableau 3: Références des articles inclus.....	12
Tableau 4: Récapitulatif du score de Jadad modifié de toutes les études incluses.....	16

## **Table des figures**

Figure 1 Grille de lecture .....	10
Figure 2: Diagramme de flux .....	11
Figure 3: Forest Plot de l'incidence de la DAA. ....	17
Figure 4: Diagramme en barre de l'incidence de la DAA. ....	17

## 1. Introduction

La diarrhée est une complication fréquente des traitements antibiotiques. La diarrhée aux antibiotiques (DAA) est définie par l'émission d'au moins trois selles très molles à liquides par 24h, pendant au moins 24h, survenant pendant un traitement antibiotique, ou dans les deux mois suivant son arrêt(1). Environ 10 % des personnes sous antibiothérapie subirait une modification du transit intestinal(2). La diarrhée survient chez environ 5 à 10 % des patients traités par ampicilline, 10 à 25 % chez ceux traités par amoxicilline-acide clavulanique (AC), 15 à 20 % chez ceux qui reçoivent de la céfixime et 2 à 5 % chez ceux traités par d'autres céphalosporines, fluoroquinolones, azithromycine, clarithromycine, érythromycine et tétracycline(3). Tous les antibiotiques administrés par voie orale ou parentérale sont responsables d'une dysbiose aiguë(4).

La DAA peut avoir de nombreuses conséquences délétères pour l'organisme, à savoir déshydratation et dénutrition, mais aussi des complications graves telles que la colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* (*C. difficile*), un mégacôlon toxique, voire le décès. De plus, comme tout effet indésirable médicamenteux (EIM), la DAA peut être un frein à la bonne observance du traitement. Dans ce cas, cela expose à un retard de guérison de l'infection initiale mais aussi au risque de développement de souches bactériennes résistantes(5,6).

Afin de limiter ces conséquences, dans la revue « actualités pharmaceutiques » de Juin 2021 (5), nous pouvons lire les conseils suivants donnés en officine :

- « • Respecter les posologies et la durée du traitement prescrit ;
- Boire 1,5 L d'eau minérale par jour ;
- Prévenir le médecin si une diarrhée persistante survient pendant le traitement ou quelques jours après son arrêt, mais aussi en cas de manifestation cutanée (rougeur, gonflement, démangeaisons, etc.), qui pourrait évoquer une réaction allergique ;
- Ne jamais prendre de médicaments en automédication pendant le traitement antibiotique, demander systématiquement conseil au pharmacien ou au médecin.
- En présence de facteurs de risque, la prise d'un probiotique peut s'avérer utile pour prévenir la survenue d'une DAA. ».

Ainsi, la prescription de probiotiques constitue une des options pour la prévention ou le traitement des DAA en médecine générale, bien qu'il n'existe pas de recommandation de la Haute autorité de santé (HAS).



En 2013, le marché global pour les probiotiques a été estimé à 32,06 milliards de dollars américains, selon le « Grand View Research report » de 2015(7).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les probiotiques sont des « micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte »(8). Il s'agit principalement de bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus* ou des levures telles que *Saccharomyces boulardii* (SB)(6). Leur intérêt dans le cadre des DAA serait de les diminuer en durée et/ou sévérité par leurs actions sur l'écosystème intestinal. Il ne faut pas les confondre avec les prébiotiques qui eux affectent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des microorganismes potentiellement pathogènes(7) (cf. Annexe 1).

Il existe une multitude de sources de probiotiques : produits alimentaires conventionnels, compléments alimentaires, médicaments... Leur qualité est très variable selon les produits car tous ne répondent pas aux normes pharmaceutiques(7).

Dans le répertoire des médicaments de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)(9), en utilisant la classification ATC(10) (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), nous remarquons que sous le code A07F (A : Voies digestives et métabolisme, 07 : Anti diarrhéique, anti-inflammatoires et antiinfectieux intestinaux, F : Micro-organisme antidiarrhéiques), il existe trois catégories de probiotiques :

- A07F : MICROORGANISMES ANTIDIARRHEIQUES
  - A07FA : MICROORGANISMES ANTIDIARRHEIQUES
    - A07FA01 : MICROORGANISMES PRODUISANT DE L'ACIDE LACTIQUE
    - A07FA02 : *SACCHAROMYCES BOULARDII*
    - A07FA51 : MICROORGANISMES PRODUISANT DE L'ACIDE LACTIQUE EN ASSOCIATION.

Dans ces trois catégories, trois spécialités de probiotiques sont proposées à la vente et reconnues comme médicaments à des dosages et galéniques différents répertoriées dans le tableau 1.

**Tableau 1: Probiotiques et antidiarrhéiques reconnus comme médicaments.**

Désignation	Souche probiotique
LACTEOL® 340 mg gélule	<i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> et <i>Lactobacillus fermentum</i> inactivés (LB)
LACTEOL® 340 mg poudre pour suspension buvable en sachet-dose	<i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> et <i>Lactobacillus fermentum</i> inactivés
LENIA® gélule	<i>Lactobacillus casei</i> variété <i>ramnosus</i> (LR)
LENIA® poudre pour suspension buvable en sachet-dose	<i>Lactobacillus casei</i> variété <i>ramnosus</i>
ULTRA-LEVURE® 100 mg poudre pour suspension buvable en sachet-dose	<i>Saccharomyces boulardii</i>
ULTRA-LEVURE® 200 mg gélule	<i>Saccharomyces boulardii</i>
ULTRA-LEVURE® 50 mg gélule	<i>Saccharomyces boulardii</i>

Compte tenu de leur présence dans le répertoire du médicament de l'ANSM, nous avons décidé de concentrer cette étude sur ces trois souches :

- *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* et *Lactobacillus fermentum* inactivés (LB), (Lacteol®)
- *Lactobacillus casei* variété *ramnosus* (LR), (Lenia®)
- *Saccharomyces boulardii*, (Ultra Levure®)

Lors de nos stages ambulatoires, nous avons pu assister à diverses pratiques quant à la prescription des probiotiques. Chez certains maitres de stage universitaire (MSU), l'utilisation de probiotiques est systématique lors d'une prescription d'antibiotique, chez d'autres, elle est plus ponctuelle et ce avec différentes souches selon les habitudes. Dans tous les cas, l'objectif était bien de diminuer le risque de DAA en vue d'une observance optimale. Les recherches bibliographiques effectuées dans ce contexte ne nous ont pas permis de trouver des recommandations précises sur le sujet. De plus, d'après la revue médicale suisse (6), les recommandations d'experts seraient mêmes contradictoires : « Butler et coll. estiment

que l'administration de probiotiques en routine avec les antibiotiques est justifiée chez les patients fragiles hospitalisés et non immunodéprimés. En revanche, le Norwegian Scientific Committee for Food Safety a émis l'avis contraire. ».

Ce sont ces constatations qui nous ont amenées à la réalisation de ce travail dont l'objectif principal est de déterminer l'intérêt de l'utilisation des probiotiques contenus dans les spécialités considérées comme médicaments par l'ANSM dans la prévention des diarrhées aux antibiotiques chez le patient adulte en ambulatoire.

L'objectif secondaire est de s'assurer de l'innocuité des probiotiques par l'étude des effets indésirables.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Type d'étude**

Pour répondre aux objectifs de cette thèse, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Ce type de recherche permet d'apporter des données exhaustives et synthétisées des informations disponibles pour une question donnée.

Cette revue systématique de littérature a été réalisée par deux chercheurs, les auteurs de cette thèse.

Les mémoires des deux chercheurs explicitent la répartition du travail entre eux. Le directeur de thèse a permis d'arbitrer en cas de désaccord entre les chercheurs.

Pour effectuer ce travail, nous avons d'abord consulté l'article e-respect (Revue des Étudiants en Soins Primaires Et Chercheurs Toulousains)(11) sur la réalisation d'une revue systématique de la littérature. Nous nous sommes ensuite inspirés des critères décrits dans le Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions (12) puis nous avons suivi plus rigoureusement le Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020) publié en mars 2021(13).

Une veille documentaire a été réalisée jusqu'au 14/10/2021.

Afin d'atteindre l'objectif de cette thèse, notre travail tentera de répondre à la question de recherche suivante :

Les probiotiques contenus dans les spécialités considérées comme médicaments par l'ANSM sont-ils plus efficaces que l'absence de thérapeutique ou les placebos dans la réduction des DAA chez les patients adultes ambulatoires sous antibiothérapie ?

Cette question de recherche a été élaborée à partir des critères « Patient, Intervention, Comparateur, Outcome » (PICO).

## 2.2. Critères d'éligibilité

Afin de produire une bibliographie en accord avec notre question de recherche, nous avons établi les critères d'inclusion et d'exclusion suivant la méthode « Patient, Intervention, Comparateur, Outcome, Study design» (PICOS) (cf. Tableau 2).

**Tableau 2: Critères PICOS**

	<b>Inclusion</b>	<b>Exclusion</b>
<b>Patients</b>	Population ambulatoire adulte, âgée de 18 ans à 65 ans exclus, mis sous antibiotique pour une raison quelconque.	Population pédiatrique (<18ans). Personnes âgées (≥65ans). Patients hospitalisés. Patients sous anti-diarrhéiques. Diarrhée non due aux antibiotiques ou patients ayant des pathologies induisant des diarrhées.
<b>Interventions</b>	Probiotiques LB, LR, SB.	Autres probiotiques, compléments alimentaires, yaourts ou autres aliments fermentés ne contenant pas les souches d'intérêt.
<b>Comparateurs</b>	Placebo ou pas de traitement. Les patients des groupes expérimentaux pouvaient avoir reçu des probiotiques en plus de l'antibiothérapie, à des posologies et durées variables selon les études. Les bras intervention et contrôle doivent être traités de manière identique par rapport aux autres traitements et médicaments.	Comparaison à un autre probiotique ou autre traitement.
<b>Outcome (Résultats)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence de la DAA</li> <li>• Innocuité des probiotiques</li> </ul>	
<b>Study Design (Type d'étude)</b>	Essais contrôlés randomisés Articles rédigés en français ou en anglais ou en espagnol Pas de limite de date de publication Pas de critère de lieux de l'étude, mise à part l'exclusion du milieu hospitalier.	Autres types d'études. Littérature commerciale. Articles ne précisant pas le type d'étude réalisée.

Nous avons choisi d'inclure uniquement le même type d'article afin de n'avoir que des études ayant un niveau de preuve similaire. De plus, si nous incluons des méta-analyses, il pourrait y avoir un biais de mesure. En effet, certaines méta-analyses pourraient inclure un essai déjà sélectionné. Ce choix a été conforté par l'atelier méthodologie sur les thèses du département universitaire de médecine générale (DUMG) de Toulouse(14) (cf. Annexe 2).

### **2.3. Stratégie de recherche**

#### **2.3.1. Recherche documentaire**

Plusieurs bases de données ont été explorées pour ce travail de recherche.

Tout d'abord, pour l'élaboration du sujet nous avons effectué des recherches dans la littérature grise et sur les sites institutionnels suivant :

- HAS: le 14/01/2021. ;
- Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC gastro): le 14/01/2021
- World Gastroenterology Organisation (WGO): le 14/01/2021
- Google Scholar®: le 14/01/2021

Pour la validité en tant que thèse non traitée auparavant, nous avons utilisé le Système Universitaire de Documentation (SUDOC): le 15/01/2021.

Nous nous sommes également attardés sur l'étude de la bibliographie de chaque article sélectionné à la recherche de nouvelles références pertinentes, ce qui nous a mené à réaliser des recherches sur les bases de données suivantes :

PubMed, Cochrane Library et Embase.

#### **2.3.2. Modalités de recherche**

Les bases de données n'ayant pas les mêmes moteurs de recherche ni les mêmes indexations d'article, nous avons défini pour chacune d'entre elles une équation de recherche différente.

Pour effectuer nos recherches sur la base de données PubMed, nous avons utilisé des mots-clés en termes MeSH (Medical Subject Heading – Thésaurus de référence dans le domaine biomédical). De plus, pour être le plus exhaustif possible, nous avons construit notre équation de recherche avec l'aide du portail terminologique HeTOP (Health Terminology / Ontology Portal) le 19/09/2021.

Pour la base de données Embase, nous nous sommes cette fois-ci adaptés au lexique Emtree.

Pour la base de données Cochrane, nous avons utilisé des termes libres car certains documents (protocoles et essais cliniques non référencés dans PubMed) ne sont pas indexés avec des termes MeSH. Ainsi, limiter l'interrogation de la Cochrane Library à une interrogation par termes MeSH risquait de nous faire manquer des résultats pertinents en lien avec notre sujet(15).

L'annexe 3 présente les équations de recherche finalement retenues comme étant les plus sensibles pour chaque base de données.

### **2.3.3. Processus de sélection des articles.**

Les références des articles retenus par l'équation de recherche ont été importées dans le logiciel bibliographique Zotero(11) afin de les organiser et d'éviter les doublons qui ont été exclus avant l'extraction des données.

La sélection des articles s'est faite en trois étapes, réalisées chacune par les deux chercheurs de manière indépendante à l'aide de l'outil en ligne Rayyan(16).

1. Sélection : Sélection initiale des articles sur titre, puis sur analyse du résumé.
2. Éligibilité : Récupération des articles sélectionnés sur résumé pour lecture complète.
3. Inclusion : Inclusion des articles pertinents correspondants aux critères de recherche de cette revue systématique de littérature.

A chaque étape, une mise en commun avec les deux chercheurs a été réalisée avec argumentation et discussion des désaccords.

Nous avons élaboré un tableau répertoriant les articles exclus (cf. Annexe 4).

## **2.4. Processus de synthèse narrative**

Les données issues des études ont été analysées suivant une synthèse narrative analytique.

### **2.4.1. Synthèse préliminaire**

#### **2.4.1.1. Évaluation de la qualité des études**

La qualité du rapport et la qualité méthodologique de chaque article inclus ont été évaluées par les deux chercheurs de manière indépendante. Pour ce faire, il a été utilisé des outils adaptés aux essais cliniques randomisés (ECR)(17), à savoir le score de Jadad(18) pour

la qualité méthodologique et la grille Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)(19) pour la qualité du rapport.

#### **2.4.1.2. Extraction des données**

Afin d'extraire les données des études incluses, nous avons élaboré une grille de lecture (figure 1) avant l'interrogation des moteurs de recherche. Cela permet de recueillir les données de façon reproductible et rigoureuse. L'extraction des données a été réalisée par les deux chercheurs de manière indépendante puis discutée afin de mettre les résultats en commun.

**Figure 1 Grille de lecture**

1. Référence de l'étude : titre, auteurs, pays, année de publication, source
2. Type d'étude
3. Extraction PICO des données de l'article
4. Incidence de la DAA
5. Principaux résultats d'intérêt :
  - a. Fréquence journalière des selles
  - b. Evénements indésirables graves dus la DAA
  - c. Observance du traitement antibiotique
  - d. Effets indésirables des probiotiques
6. Conflits d'intérêts
7. Financements

#### **2.4.2. Analyse des données**

##### **2.4.2.1. Données de chaque texte**

Afin de faciliter la lecture des données issues de la grille de lecture, un tableau d'extraction des données a été élaboré (cf. Annexe 5.1). Cela permet une vision globale des principales caractéristiques et des résultats principaux de tous les articles inclus.

##### **2.4.2.2. Données croisées entre les textes**

Un tableau a été réalisé pour faciliter l'analyse croisée des interventions de chaque étude (cf. Annexe 5.2).

### 3. Résultats

#### 3.1. Description des études

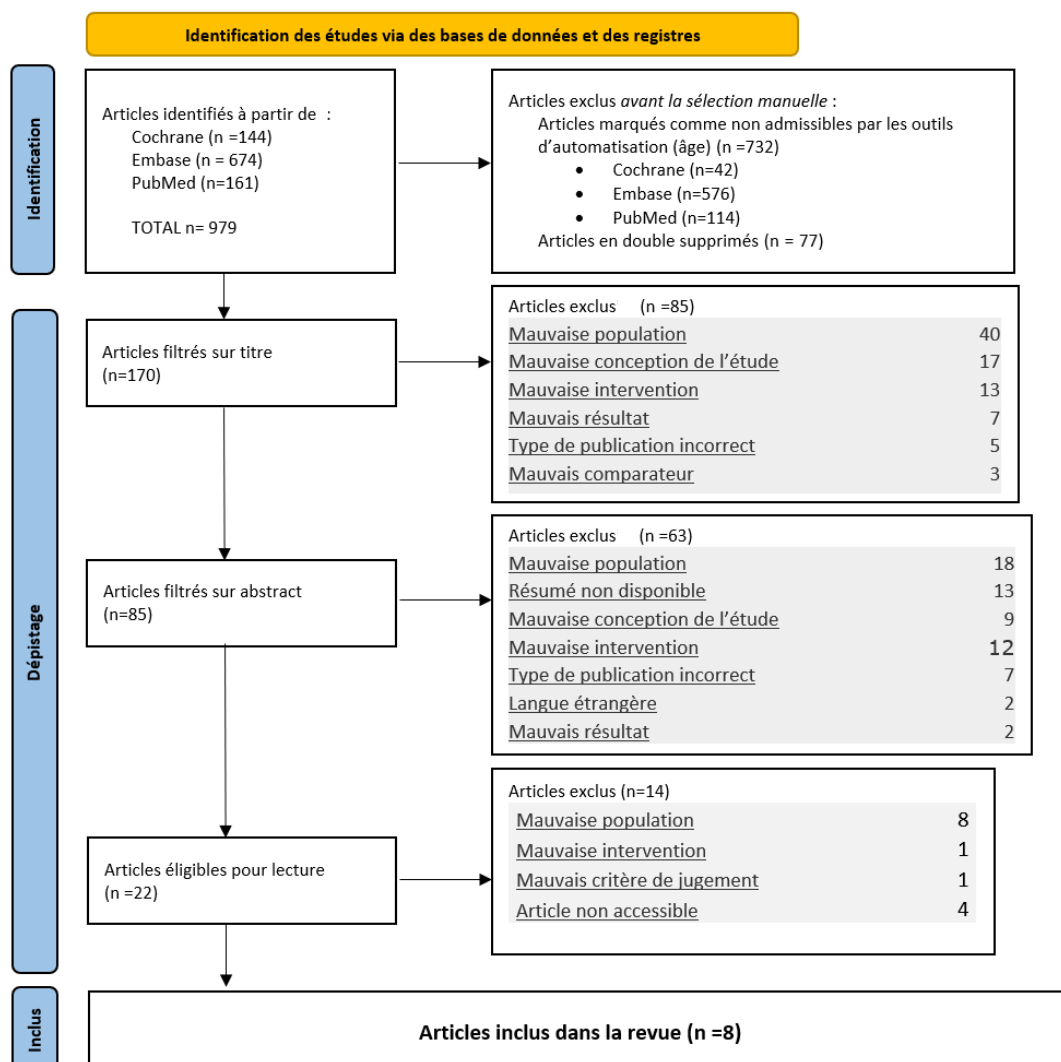
##### 3.1.1. Sélection des articles : diagramme de flux

En appliquant les différents filtres et l'équation de recherche sur les différentes bases, 979 articles ont été identifiés. Après application des outils d'automatisation comme la sélection sur l'âge ou sur les populations ambulatoires et suppression des doublons, 170 articles ont été sélectionnés. La lecture sur titre, avec application des critères d'inclusion et d'exclusion, a permis de sélectionner 85 articles.

Les résumés des 85 articles ont été lus et 22 articles ont été conservés et lus dans leur intégralité.

Après cette lecture, seulement 8 articles respectaient les critères de sélection, ce qui représente une population de 1507 personnes pour cette revue de la littérature.

**Figure 2: Diagramme de flux**





### 3.1.2. Caractéristiques principales des études incluses

Dans les résultats suivants, les articles analysés sont rappelés par leur lettre de référence (cf. tableau 3).

**Tableau 3: Références des articles inclus.**

Lettre de référence	Auteur	Référence bibliographie
A	Armuzzi A et al.	(20)
B	Chotivitayatarakorn P et al.	(21)
C	Cindoruk M et al.	(22)
D	Cremonini F et al.	(23)
E	D.G. Duman et al.	(24)
F	Kabbani TA et al.	(25)
G	Lin S et al.	(26)
H	Seddik H et al.	(27)

L'annexe 6 résume les principales caractéristiques des articles inclus, l'évaluation de leur qualité par les différentes grilles et les principaux résultats retrouvés.

Les huit essais inclus dans cette revue systématique ont été publiés entre 2001 et 2020.

Les essais ont été menés :

- 2 en Italie (A) (D)
- 2 en Turquie (C) (E)
- 2 en Asie : Thaïlande (B) et Chine (G)
- 1 aux Etats-Unis (F)
- 1 au Maroc (H)

Toutes les études incluses étaient des essais prospectifs, randomisés, contrôlés contre placebo ou sans traitement. Trois d'entre elles (B) (C) (D) étaient en double ou triple aveugle et cinq (A) (E) (F) (G) (H) étaient en ouvert.

#### 3.1.2.1. Participants des études incluses

Les huit essais cliniques ont enrôlé un total de 1507 patients, avec une taille d'échantillon variant de 53 à 429 patients. Pour rappel, les critères d'inclusion imposaient une population d'adulte, non pédiatrique ou gériatrique, non hospitalisée, traitée par antibiotique.

### 3.1.2.2. Définition de la diarrhée

Seule l'étude (E) donne une définition de la diarrhée : « La diarrhée a été définie comme un changement dans les selles avec au moins trois selles semi-solides ou aqueuses par jour pendant au moins deux jours consécutifs. La gravité de la diarrhée a été définie en fonction de la fréquence des selles, de la consistance des selles (aqueuses, semi-solides), de la présence ou de l'absence de douleurs abdominales et de ténésme sur la base de la description du patient. » Cette définition correspond quasiment à celle de l'OMS (28).

### 3.1.2.3. Antibiothérapie

L'indication des antibiotiques étaient principalement l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) (6 études sur 8), une étude concernait le traitement de la tuberculose pulmonaire (G) et une autre administrait des antibiotiques à des adultes sains (F). Il est intéressant de noter que la majorité des patients a été mise sous antibiotiques pour la même indication, l'éradication d'*H. Pylori*, cependant tous n'ont pas reçu les mêmes antibiotiques :

- Clarithromycine et Tinidazole pour les études (D) et (A) (même posologie et même durée).
- Clarithromycine et Amoxicilline pour les études (C), (H) et (E) mais seulement dans les études (C) et (E) les antibiotiques ont été donnés dans la même posologie et même durée.
- Clarithromycine et Moxifloxacine pour l'étude (B).

Lorsque les études ont été réalisées dans le même pays, la même séquence d'antibiotiques a été administrée (mêmes antibiotiques, même posologie, même durée).

Les patients atteints de tuberculose de l'étude (G) étaient traités par Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol.

Les patients sains de l'étude (F) ont quant à eux reçus de l'Amoxicilline-acide clavulanique. On note que tous les antibiotiques utilisés dans les études analysées sont pourvoyeurs de diarrhée.

### 3.1.2.4. Les probiotiques

Sept articles sur huit ont étudié des souches uniques de probiotique et une étude a comparé trois souches dont deux intéressent notre revue. Aucune étude retenue n'a utilisé de combinaison de probiotiques.

Six études ont étudié *Saccharomyces boulardii*, et trois études *Lactobacillus casei rhamnosus*. Aucune étude n'a étudié *Lactobacillus LB* inactivé.

Concernant SB, la posologie quotidienne utilisée était variable selon les études, allant de 500 mg à 1000 mg :

- 2 études à la posologie de 500 mg/j (D), (H)
- 1 étude à la posologie de 565 mg/j (B)
- 3 études à la posologie de 1000 mg/j (C), (F), (E)

Seules les études (C) et (E) ont utilisé la même posologie de probiotique sur la même durée (14 jours) et se sont déroulées dans le même pays (Turquie).

Concernant LR, deux études ont administré la même posologie sur la même durée (D) et (A), soit  $6 \times 10^9$  UFC 2x/j pendant 14 jours et une étude (G) à la posologie de  $10^{10}$  UFC une fois par jour ou deux fois par jour selon le groupe pendant deux mois.

#### **3.1.2.5. Les comparateurs**

Trois études ont comparé l'effet des probiotiques versus (vs) placebo (D) (C) (B), et les cinq autres n'avaient pas de comparateur (G) (H) (F) (E) (A).

#### **3.1.2.6. Critères de jugement des études incluses**

Les critères de jugements principaux sur lesquels les auteurs ont pu conclure étaient les suivants :

- Le profil d'effets secondaires gastro-intestinaux (dont l'incidence de la DAA) selon un questionnaire (questionnaire de De Boer et al.(29)) ou les critères de Rome III(30) et la tolérance au traitement dans quatre études (A), (C), (D) et (G).
- L'éradication d'*H.Pilory* par test à l'urée (B) et (H).
- L'incidence de la diarrhée, à proprement parlé, pendant et après (suivi) le traitement antibiotique (E).
- La composition du microbiote fécal (F).

### **3.2. Risques de biais des études incluses**

Le risque de biais a été évalué pour chaque étude grâce à l'échelle de Jadad modifiée (cf. tableau 4). Nous avons également pris en compte d'autres éléments tels que la puissance, la gestion des perdus de vue, les conflits d'intérêt et les moyens de financement.

Six études ont été jugées de bonne qualité avec un score de Jadad modifié supérieur à 4 (B), (C), (D), (F), (G), (H).

Deux études ont présenté un risque incertain de biais avec un score de Jadad modifié égal à 4 (A),(E).

Parmi les études incluses, il est à préciser que :

- La génération de la randomisation a été réalisée par ordinateur dans six essais (B), (C), (D), (F), (G), (H)
- La randomisation n'a pas été décrite dans deux essais (A), (E)
- La randomisation a été réalisée par unité d'allocation 1 : 1 dans deux études (C), (H)
- Cinq études n'ont pas été réalisées en aveugle (A), (E), (F), (G), (H)
- Parmi les études réalisées en aveugle, deux étaient en double aveugle (B), (C) et une en triple aveugle (D).
- L'analyse a été en intention de traiter (ITT) dans quatre études (A), (B), (C), (H). L'étude (H) a été la seule où il a été précisé la gestion des données manquantes en appliquant la méthode du biais maximum.
- Trois études ont réalisé le calcul du nombre de patients à inclure pour atteindre leur objectif de puissance (C), (D), (G).
- Quatre articles (A), (B), (C), (D) n'ont pas précisé la présence ou non de conflit d'intérêt, les autres ont précisé ne pas en avoir. Toutefois, parmi ces derniers deux ont été partiellement ou totalement financés ou soutenus par des laboratoires (H), (F). Trois études (B), (D), (G) ont été financées par des entités publiques ou universitaires.

**Tableau 4: Récapitulatif du score de Jadad modifié de toutes les études incluses.**

Référence de l'étude	Score Jadad
A	4
B	7
C	8
D	8
E	4
F	6
G	6
H	6

### **3.3. Effet de l'intervention**

#### **3.3.1. Critère de jugement principal : Incidence de la DAA**

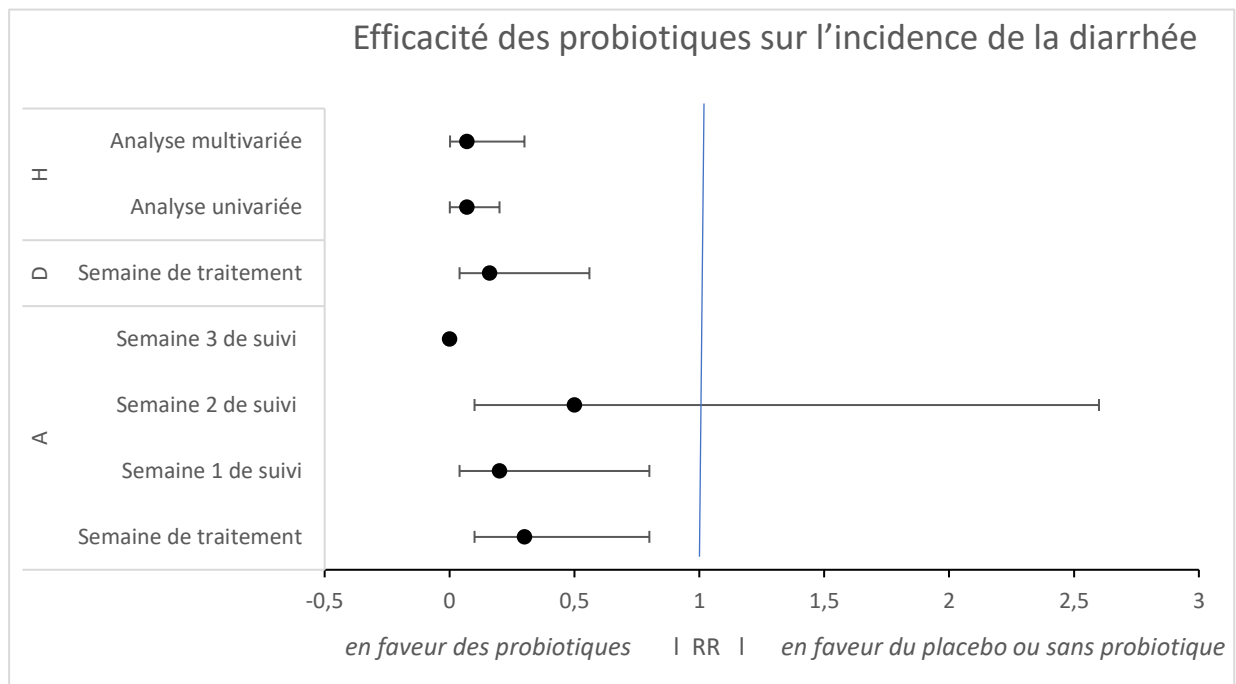
##### **3.3.1.1. Incidence de la DAA**

Comme vu précédemment, l'incidence de la diarrhée n'a pas toujours été le critère de jugement principal des études incluses. Cependant, dans l'ensemble des études, l'incidence de la diarrhée a été rapportée, et a été analysée ci-dessous.

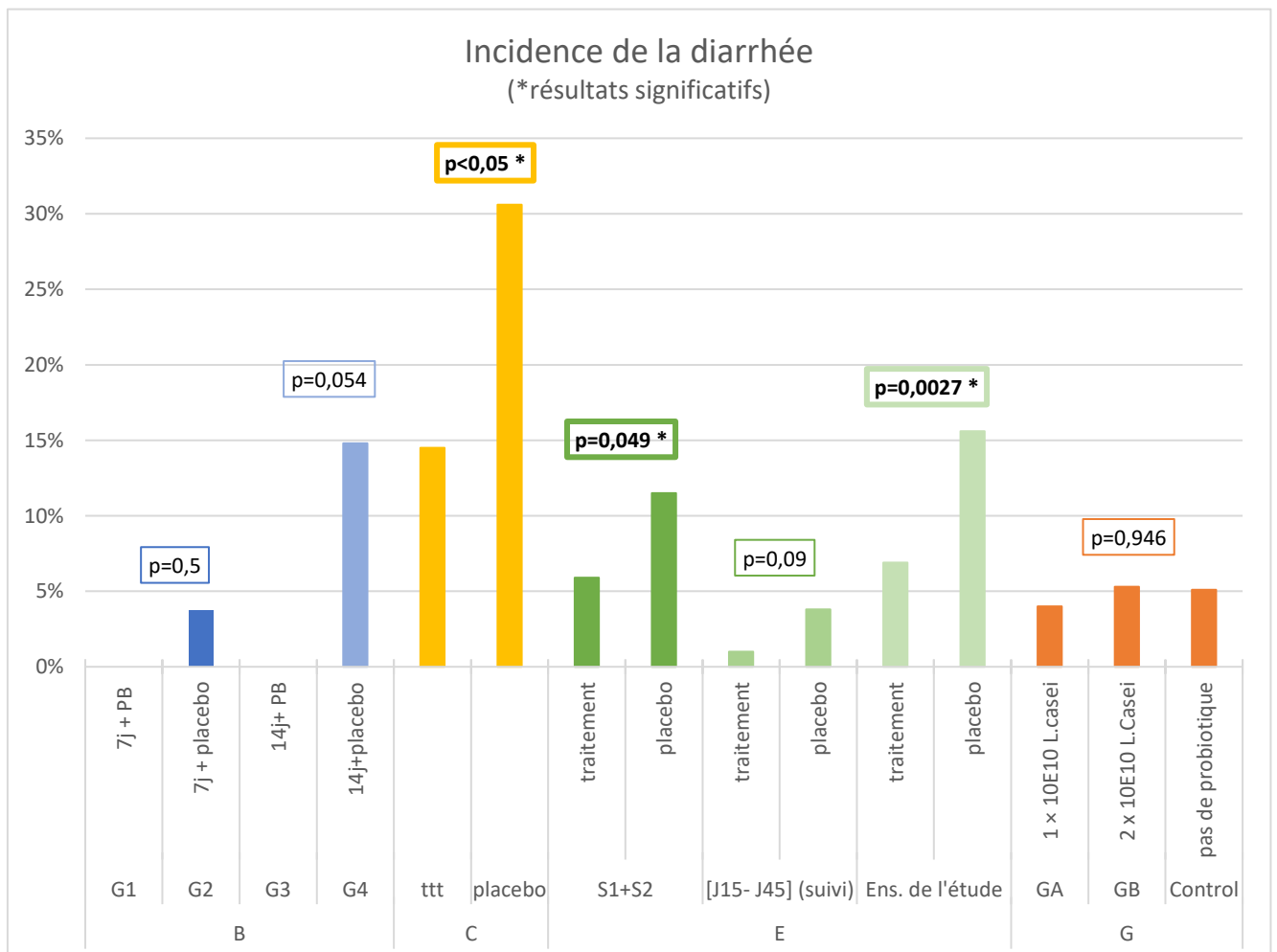
Les études ont été regroupées en fonction de leur mode de calcul statistique de l'incidence de la DAA.

- Un « forest plot » (cf. figure 3) analyse l'incidence de la DAA dans les essais (A), (D) et (H) (Risque relatif (RR) / Intervalle de confiance (IC) disponibles).
- Un diagramme en barre (cf. figure 4) pour l'incidence de la DAA avec la puissance statistique rapportée (B), (C), (E) et (G) (RR et IC non communiqué, *p-value* disponible).
- Pour l'étude (F), seul le score GSRS a été pris en compte.

**Figure 3: Forest Plot de l'incidence de la DAA.**



**Figure 4: Diagramme en barre de l'incidence de la DAA.**



Le traitement par probiotique en comparaison à un placebo ou à aucun traitement a montré une efficacité plutôt favorable dans la réduction de la DAA pendant la durée de l'antibiothérapie. Cependant les résultats restent hétérogènes.

Pour les essais (A), (D) et (F), les probiotiques ont été pris sur une période deux fois plus longue que le traitement antibiotique.

Pour les essais (B), (C), (E), (H), les probiotiques et les antibiotiques ont été administrés en même temps et sur la même durée.

L'essai (G) étudiait la prise de probiotiques durant les deux premiers mois de prise d'antibiotique. Ensuite, les patients sortaient de l'étude et poursuivaient leur traitement antituberculeux sans probiotique.

Les études (A), (E) et (F) se sont intéressées à la survenue de DAA pendant la durée du traitement mais aussi après celui-ci, sur une période de suivi.

### **3.3.1.2. Incidence de la DAA pendant la période de traitement**

Sur les sept études analysées, six (A), (C), (D), (E), (F) et (H) concluent à une baisse de l'incidence de la DAA sous traitement probiotique.

L'étude (A) et le groupe 1 de l'étude (D) sont comparables que ce soit sur le traitement probiotique ou antibiotique et leur durée. L'étude (A) est faite versus placebo alors que la (D) est sans traitement. Elles donnent respectivement des risques relatifs de 0,3 (l'incidence de la DAA passant de 23,3% sans traitement à 6,6% avec probiotique) et 0,16 (l'incidence de la DAA passant de 30% avec placebo à 5% avec probiotique) soit une efficacité certaine du probiotique (*Lactobacillus casei rhamnosus*) utilisé pendant la période de traitement. Les données du groupe 2 de l'étude (D) étudiant la souche *Saccharomyces boulardii* sont similaires en termes de RR. On peut noter que des résultats similaires ont été obtenus avec un troisième groupe traité par un autre probiotique non étudié ici.

Les études (C) et (E) sont elles aussi comparables sur leurs modalités thérapeutiques : utilisation de SB versus placebo (C) et sans traitement (E). Dans l'étude (C), 14,5 % des patients du groupe de traitement et 30,6 % dans le groupe placebo ont souffert de diarrhée ( $p < 0.05$ ). Pour l'étude (E), le taux de diarrhée dans les groupes de traitement et témoins étaient respectivement de 5,9 % et de 11,5 % ( $p=0,049$ ).

L'étude (H) est comparable aux études (C) et (E) en termes de thérapeutique mais la dose de probiotique était moindre (posologie divisée par deux, 250mg2x/j versus 500mg 2x/j). Le

résultat de l'étude tend aussi vers une efficacité du probiotique. L'incidence de la diarrhée induite par les antibiotiques dans le groupe expérimental était de 2%, comparativement à 46,4% dans le groupe témoin ( $p = 0,02$ ). Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que la combinaison de SB et le traitement séquentiel réduisaient l'incidence de la diarrhée induite par les antibiotiques de 93% (RR = 0,07;  $p = 0,01$ ; IC à 95% [0,002 - 0,3]).

L'étude (F) est faite chez des volontaires sains traités par Amoxicilline-Acide clavulanique et 500mg de SB. Les épisodes diarrhéiques ont été évalués grâce au sous-score moyen diarrhée-Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Pour le groupe AC au jour 7, le score était significativement élevé par rapport au groupe AC + probiotique avec une différence sur le score de 3,92 points +/- 1,37 ( $p < 0,01$ ).

Seule une étude (B) conclut à une différence non significative de survenue de DAA avec probiotique vs placebo que ce soit sur un traitement de sept jours ou de quatorze jours. A sept jours, l'incidence de la diarrhée était de 3,70% pour le groupe placebo versus 0% pour le groupe probiotique ( $p=0,5$ ). Il existe tout de même une non-significativité proche du seuil acceptable pour l'évaluation à quatorze jours de traitement ( $p=0,054$ ) avec une incidence qui augmente à 14,8% pour le groupe placebo vs 0% pour le groupe probiotique. Cette étude est également la seule à comprendre dans son antibiothérapie une fluoroquinolone (moxifloxacine) et de la clarithromycine à libération prolongée.

Concernant l'étude (G), portant sur le traitement de la tuberculose pulmonaire, le probiotique LR a été pris selon deux dosages différents (groupe 1 « faible dose », groupe 2 « forte dose ») et comparé à un groupe contrôle sans traitement. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les trois groupes concernant l'incidence de la diarrhée. En revanche, la prise de probiotique a réduit de manière significative l'incidence des effets gastro-intestinaux totaux (29,4 % pour le groupe « faible » dose de probiotique, 37,6% pour le groupe « forte » dose et 50 % pour le groupe contrôle,  $p=0,034$ ).

### **3.3.1.3. Incidence de la DAA pendant la période de suivi**

Les trois essais (A), (E) et (F) analysent l'efficacité des probiotiques sur l'incidence de la DAA après l'arrêt de l'antibiothérapie et sur une période de suivi plus ou moins longue. L'étude (D) a également poursuivi son analyse sur une période plus longue avec prolongation de probiotiques seuls mais l'incidence de la diarrhée n'a pas été rapportée sur cette période.



Les études (A) et (F) assurent respectivement un suivi de trois et de deux semaines dont une semaine avec poursuite du traitement probiotique. Pour l'étude (E), le suivi est de trente jours sans poursuite de la prise de probiotique après l'arrêt de l'antibiothérapie.

Sur ces trois essais, deux (A) et (F) concluent à une diminution de l'incidence de la DAA pendant la période de suivi. Le troisième (E) conclut également à une diminution de la diarrhée mais le résultat n'est pas significatif. Dans cette dernière étude, la période de suivi n'a pas été séparée en plusieurs semaines, elle s'étend sur trente jours. Sur ces trente jours, il a été relevé un épisode diarrhéique chez 1% des patients dans le groupe traitement et 3,8% dans le groupe témoin ( $p=0,09$ ). Pendant toute la période d'étude (semaines d'antibiothérapie + période de suivi), 6,9 % des patients dans le groupe de traitement et 15,6 % du groupe témoin ont développé une diarrhée ( $P = 0,007$ ). Sur l'ensemble de l'étude, SB est donc efficace sur la prévention de la DAA par rapport au groupe contrôle sans traitement.

- ***Suivi d'une semaine***

L'incidence de la DAA à une semaine de suivi avec poursuite du probiotique dans l'étude (A) est de 18,3% dans le groupe probiotique vs 23,3% dans le groupe contrôle ( $RR = 0,2$  ; IC à 95 % [0,04–0,8]). Dans l'étude (F), une différence significative du sous-score de l'échelle GSRS a été maintenue une semaine après la fin du traitement antibiotique (différence: 0,91 +/- 0,30,  $p=0,04$ ). La poursuite sur une semaine du probiotique lors de l'arrêt de l'antibiothérapie semble efficace sur la prévention des DAA dans ces deux essais.

- ***Suivi de 2 semaines***

Lors de la deuxième semaine de suivi, sans plus aucune prise de probiotique, l'incidence de la DAA dans l'étude (A) est de 6,6% dans le groupe sans traitement vs 3,3% dans le groupe probiotique ( $RR = 0,5$ , IC à 95 % [0,1–2,6]). L'effet du probiotique n'est donc plus significatif sur la DAA après deux semaines de suivi. Pour l'étude (F) les données chiffrées ne sont pas disponibles mais la différence est également non significative sur les figures de l'article.

- ***Suivi de 3 semaines***

Seule l'étude (A) a effectué ce suivi. Aucun épisode diarrhéique dans aucun des groupes n'a été relevé.

### **3.3.2. Critères de jugement secondaires**

#### **3.3.2.1. Fréquence journalière des diarrhées**

Seulement deux essais ont évalué la fréquence journalière des diarrhées (C) et (F). Dans l'article (C), les patients des deux groupes (probiotique et placebo) ont eu moins de quatre selles par jour. Dans l'article (F), le nombre de selles par jour (1,3) était stable pour les quatre groupes. Les antibiotiques étudiés n'étaient pas les mêmes mais il s'agissait du même probiotique (SB). Dans ces deux études, la fréquence journalière des selles n'a pas été modifiée par l'utilisation ou non d'un probiotique.

#### **3.3.2.2. Événements indésirables graves dus à la diarrhée**

Dans la majorité des études, aucun événement indésirable grave dû à la DAA n'a été reporté, excepté dans l'étude (A) où deux patients issus du groupe contrôle (sans probiotique) ont quitté l'étude dans les premiers jours pour inconfort sévère comprenant la diarrhée. Toutefois, les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes concernant la tolérance au traitement selon le test exact de Fisher mais elle devient significative avec le test de tendance.

A noter aussi que dans l'étude (H), cinq patients (quatre dans le groupe probiotique et un dans le groupe contrôle), ont quitté l'étude pour mauvaise observance du traitement en raison d'un événement indésirable (EI) invalidant dont la nature n'a pas été précisée. L'incidence globale des EI dans les groupes expérimental et témoin était de 17,0 % et 55,7 %, respectivement, ce qui représente une diminution de 38,7 % dans le groupe expérimental ( $p < 0,001$ ).

#### **3.3.2.3. Observance du traitement**

Globalement, les patients ont été observants dans l'ensemble des études avec peu d'abandon.

Pour l'étude (A), tous les patients qui ont terminé l'étude ont suivi à 100% le protocole. Seulement trois patients ont abandonné. Il s'agit de trois patients du groupe sans probiotique dont deux pour cause d'inconfort sévère où la diarrhée est mentionnée.

Dans l'étude (B) il n'est recensé aucun abandon.

Dans l'étude (C), tous les patients ont terminé les 14 jours de traitement. Les auteurs précisent que la conséquence des effets secondaires sur l'observance du traitement a été

évaluée par un jugement global de tolérance à l'aide d'une échelle de cinq points et celui-ci était significativement supérieur dans le groupe de traitement ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude (D), l'observance était optimale selon les auteurs avec seulement deux exclusions, une dans le groupe probiotique en raison d'un manque de motivation autodéclaré et une dans le groupe placebo pour mauvais remplissage des rapports des symptômes.

Pour l'étude (E), 96,7% des patients ont terminé l'étude. Il y a eu cinq départs (1,3%) dans le groupe témoin et huit (2,0%) dans le groupe probiotique. Huit patients (trois dans le groupe témoin, cinq dans le groupe de traitement) parce qu'ils n'étaient pas conformes au protocole de l'étude, deux patients (un dans chaque groupe) ont cessé de prendre leurs médicaments en raison d'événements indésirables (non liés à la diarrhée) et trois patients ont été perdus de vue lors du suivi.

Dans l'étude (F), dans les groupes de traitement, 94,4 % des sujets ont pris au moins 80 % des doses prescrites. Un seul sujet, dans le groupe probiotique avait des EI qui ont conduit à son abandon de l'étude.

Dans l'étude (G), il est noté cinq perdus de vue dans le groupe faible dose de probiotique et huit dans le groupe forte dose de probiotique. Aucun dans le groupe contrôle. Tous les abandons étaient dus à des raisons personnelles.

Dans l'étude (H), les auteurs montrent que l'observance du traitement a augmenté de 3,8 % dans le groupe expérimental (probiotique SB) par rapport au groupe témoin (95,0 % contre 91,2 %,  $p < 0,001$ ). Il est tout de même observé des abandons (douze au total soit 6,03 %) : sept patients (quatre du groupe expérimental et trois du groupe témoin) n'ont pas retourné le test respiratoire utilisé pour le diagnostic de *H. pylori*, et cinq patients (2,5 %; quatre du groupe expérimental et un du groupe contrôle) ont signalé une mauvaise observance du traitement en raison d'un EI invalidant non précisé.

La plupart des études rapportent des abandons mais seulement une étude rapporte clairement un abandon lié à la diarrhée (A) dans le groupe sans probiotique. Trois autres études ((E), (F), (H)) indiquent des abandons liés aux EI dont une précise que ce n'est pas en lien avec les diarrhées (E).

Deux études (C) et (H) concluent sur une meilleure observance dans les groupes avec probiotiques et ce de manière significative.

#### 3.3.2.4. Effets indésirables des probiotiques

Peu d'études se sont intéressées aux effets indésirables liés aux probiotiques en eux-mêmes (F) et (G). L'étude (F) était la seule qui portait sur des adultes sains avec notamment un groupe ne prenant que des probiotiques. En effet, dans les autres études, les effets indésirables étudiés concernaient le traitement dans sa globalité où les patients prenaient à chaque fois au minimum des antibiotiques.

L'étude (F) a relevé les événements indésirables signalés par chacun des groupes dont celui où les patients ne prenaient que le probiotique (*Saccharomyces boulardii*). Il en ressort que 38,5 % des patients de ce groupe ont subi des EI contre 50 % des patients du groupe antibiotique seul. En revanche, seulement 16,7 % des patients prenant les probiotiques et les antibiotiques ont reporté des EI. Un seul patient du groupe contrôle, qui ne prenait rien, a reporté des EI, soit 8,3%. Un sujet, dans le groupe probiotique avait des EI qui ont conduit à son abandon de l'étude. A noter que l'indigestion était plus élevée au cours de la première semaine dans le groupe SB seul.

Dans l'étude (G), les auteurs indiquent qu'au cours de la période d'intervention, aucun effet indésirable lié à la supplémentation en LR n'a été observé.

Les EI ont été signalés principalement via un questionnaire. Les EI majoritairement recherchés et retrouvés étaient digestifs (nausées, vomissements, ballonnement, diarrhée, gastralgie, modification du goût), mais aussi plus généraux : céphalées, urticaire, ...

Certaines études ont utilisé le questionnaire proposé par De Boer (D)(29), plus ou moins modifié (A)(C). Il est composé d'une liste de symptômes digestifs précis et accompagné d'une échelle d'intensité cotée de 1 (pas d'évènement) à 5 (inconfort sévère, sujet contraint d'interrompre le traitement). Il a été développé afin de standardiser l'évaluation des effets indésirables des traitements d'éradication d'*H. Pylori*.

L'étude (F) a utilisé un score, le GSRS pour évaluer les symptômes associés aux troubles gastro-intestinaux. Il est composé de 15 points et comporte 5 sous-échelles (reflux, diarrhée, constipation, douleur abdominale et syndrome d'indigestion). Les scores de sous-échelle varient de 1 à 7 et des scores plus élevés représentent plus d'inconfort.

L'étude (G) a utilisé les critères de Rome III qui ont été initialement établis par une commission internationale pour définir le diagnostic et guider le traitement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels tels que le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle et le syndrome de rumination(30).

L'étude (H) n'a pas précisé le type de questionnaire mais il s'agissait de questions dichotomiques sur la survenue des EI.

L'étude (E) ne précise pas les EI recueillis mis à part la diarrhée et ne mentionne pas l'utilisation d'un questionnaire.

#### **4. Discussion**

La diarrhée associée aux antibiotiques est un problème de santé publique courant. En effet, elle peut survenir chez près de 30% des patients sous antibiotiques et peut être potentiellement grave, en particulier dans les infections à *Clostridium difficile*(31). La durée moyenne de la DAA est d'environ sept jours, mais cet événement peut durer jusqu'à dix jours ou plus pour 19 % des patients(32). La diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD), quant à elle survient chez environ 20 % des patients atteints de DAA(32). De plus, la DAA est une raison importante de non-observance et est coûteuse(33). Tout cela justifie pleinement les efforts visant à réduire son apparition. L'une des solutions proposées est l'utilisation de probiotiques.

A notre connaissance, il n'existe aucune recommandation officielle sur l'utilisation des probiotiques en prévention des DAA chez l'adulte. En revanche, l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition et la North American Society for Pediatric Gastroenterology recommandent d'utiliser deux probiotiques pour prévenir la DAA chez les enfants : la levure *Saccharomyces boulardii* et la bactérie *Lactobacillus casei rhamnosus*(34). Notre revue systématique de la littérature avait donc pour but d'apporter une analyse critique sur les publications pertinentes portant sur le sujet chez l'adulte. Ainsi, son objectif était de déterminer l'intérêt de l'utilisation de probiotiques considérés comme médicaments par l'ANSM dans la prévention des diarrhées aux antibiotiques chez le patient adulte en ambulatoire. L'objectif secondaire était de s'assurer de l'innocuité des probiotiques.

Globalement, cette synthèse systématique de la littérature va en faveur de l'utilisation de probiotiques pour limiter le risque de DAA au cours de l'antibiothérapie. En effet, la majorité des articles inclus montre une diminution de son incidence dans les groupes probiotiques vs placebo (ou aucun traitement) avec un risque relatif combiné de 0,29 - IC à 95% (0,21-0,42) (test du Chi2 : méthode de Mantel-Haenszel-Peto) en faveur de l'utilisation des probiotiques. De plus, la qualité méthodologique de ces articles est plutôt élevée. Seule une étude (G) retrouve une absence de différence et ce de manière non significative malgré

une grande population et un bon score de Jadad. Ces résultats sont corroborés par d'autres méta-analyses dont celle de D'Souza et al. de 2002(35) qui rapportait un rapport de cotes global (*SB* et *LR*) de 0,37 (0,26 à 0,53) en faveur des probiotiques vs placebo. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse de 2006 portant sur 25 essais randomisés et contrôlés (MacFarland et al.(36)) où les probiotiques ont significativement réduit le risque relatif des DAA (RR = 0,43, IC à 95 % 0,31, 0,58,  $p < 0,001$ ). Récemment, en 2012, S.Hempel al.(37) a publié une méta-analyse (n=11811) sans limitation de population, de souche probiotique ou d'indication à l'antibiothérapie. Les essais inclus utilisaient principalement des bactéries productrices d'acide lactique telles que *Lactobacillus casei rhamnosus* et la levure *Saccharomyces boulardii*. L'analyse en sous-groupe des différents essais cliniques randomisés a fait ressortir que dans ceux qui ciblaient spécifiquement les enfants, l'association des probiotiques avec le risque de DAA était de 0,55 (IC à 95 %, 0,38 à 0,80;  $P=0,002$  ; nombre de sujet à traiter (NST) 11). Dans les ECR qui ne comprenaient que des participants âgés de 18 à 65 ans, l'association présentait un RR de 0,54 (IC à 95 %, 0,34 à 0,85;  $P=0,008$  ; NST 13). Une méta-régression a été réalisée et elle n'indiquait pas de différence statistiquement significative dans les associations entre les groupes d'âge. La principale conclusion de cette revue est que l'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint réduit le risque de DAA, avec un RR de 0,58.

Dans notre revue de la littérature, au regard des résultats des études (A) et (F), l'effet bénéfique des probiotiques se poursuit de manière significative lorsque leur prise est prolongée une semaine après la prise d'antibiotique. Toutefois, l'étude (A) présente un risque de biais avec un score de Jadad à 4 et l'article (F) étudie un nombre restreint de patients et a été soutenue par un laboratoire. Ces deux études indiquent également une baisse de la DAA à deux semaines de prise des probiotiques mais avec une différence non significative. Les articles inclus ne permettent pas non plus de juger de l'efficacité des probiotiques à distance de la prise des antibiotiques alors que la DAA peut survenir dans les deux mois suivant leur arrêt(1).

La dose optimale de probiotiques demeure largement inconnue, et ce notamment à cause des grandes diversités de doses utilisées dans les études cliniques.

Dans notre revue, la posologie des probiotiques des études sélectionnées était plus importante que celle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités vendues en France avec des doses allant du simple au double sur des durées différentes (7 ou 14 jours).

Szajewska en 2015 (38) nous apprend que la dose la plus élevée de LR (10 à 20 milliards d'unité formant une colonie (UFC) par jour) a permis d'obtenir une réduction de 71 % de l'incidence de DAA par rapport à une dose de 3 milliards d'UFC par jour, qui a obtenu une réduction de seulement 34 %. Une revue de Cochrane (39), en 2019, a réaffirmé cet effet de dose. Dans les 33 études incluses, les probiotiques à fortes doses étaient plus efficaces que ceux à faibles doses (forte dose : RR = 0,37, IC à 95 % de 0,30 à 0,46; IC à 95 % ; faible dose : RR 0.68; 95% CI 0.46 to 1.01; P = 0.06). Dans sa méta-analyse, Katz(40) soutient qu'il existe des preuves raisonnables pour utiliser SB dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques à une dose de 1 g par jour chez les adultes hospitalisés. Concernant *Lactobacillus casei rhamnosus* des prises variant de 1 à 2 x 10<sup>10</sup> UFC par jour diminuent significativement la diarrhée chez les enfants recevant des antibiotiques, mais peu de preuves soutiennent son utilisation chez les adultes.

La posologie et la durée optimale de prise de probiotique pour être efficace dans la prévention de la DAA restent donc à déterminer.

Concernant l'innocuité des probiotiques, il est difficile d'apporter une réponse via cette revue. Seulement deux études ((F), (G)) sur huit s'y sont intéressées et de qualité discutable notamment la (G) qui présente un faible effectif et pas d'analyse en ITT. Il n'a été relevé aucun EI grave et le groupe probiotique seul présentait moins d'EI que le groupe antibiotique seul. De plus, la RCP des trois probiotiques indique que ce sont des produits peu pourvoyeurs d'effets indésirables (classés de rare à très rare, et indéterminé pour certains). Plusieurs méta-analyses se sont intéressées aux effets indésirables des probiotiques. Ainsi, tout comme nous, Katz et al.(40) ne retrouvent pas d'effets indésirables importants ou d'évènements indésirables associés à SB et LR. Dans l'étude de McFarland 1995(41), les patients prenant SB ont reporté plus de soif et de constipation que le groupe contrôle et l'étude de Wullt(42) indique que les patients prenant le LR étaient plus sujets aux ballonnements et aux gaz que le groupe contrôle. S.Hempel(37) note que dans de rares cas, les probiotiques ont été associés à des effets indésirables graves tels que la fongémie (43), la septicémie bactérienne(44) notamment en pédiatrie. De même, Katz(40) indique que des études ont rapporté des cas de fongémie sous SB notamment chez une patiente de 78 ans intubée en soins intensifs. Le LR et d'autres lactobacilles ont également été associés à des cas de bactériémie, en particulier chez les patients atteints d'une maladie sous-jacente grave. C'est en raison de ces rares cas de fongémie qu'en 2018 l'Ultra-Levure® a fait l'objet d'un ajout

de contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés. A noter que le risque de fongémie chez les porteurs de cathéter veineux central était déjà connu et faisait déjà l'objet d'une contre-indication. Par conséquent, les effets indésirables potentiels des probiotiques doivent être examinés afin d'étudier la balance bénéfice risque d'un tel traitement. Concernant notre population cible, il semblerait que les probiotiques soient plutôt sûrs.

Dans cette revue de la littérature nous n'avons relevé que deux départs pour cause d'inconfort sévère lié à la diarrhée sur un total de 1487 patients. De plus, l'observance a été globalement bonne dans tous les groupes, bien que deux études (C) et (H) concluent sur une meilleure observance dans les groupes avec probiotiques et ce de manière significative. Ces deux études sont par ailleurs de très bonne qualité avec un score de Jadad élevé, une population importante et une analyse en ITT. Face à cette bonne tolérance du traitement antibiotique et de ses EIM, la pertinence de prescription de probiotiques peut donc se discuter dans la population étudiée. Ce point nous incite à se demander s'il ne serait pas plus pertinent d'étudier l'intérêt des probiotiques dans le cadre d'une antibiothérapie chez des populations ambulatoires dont la diarrhée peut avoir de graves conséquences telles que les personnes âgées ou les enfants. En ce sens Katz (40) conseille que, dans la pratique, un praticien, doit, dans la mesure du possible, être guidé par la réponse antérieure d'un patient à l'antibiothérapie. Il illustre son propos par un exemple : « une personne de 30 ans en bonne santé souffrant de sinusite et sans antécédent d'intolérance aux antibiotiques serait moins susceptible de bénéficier d'un traitement probiotique qu'une personne fragile de 80 ans, résident d'une maison de retraite, souffrant d'une pneumonie et ayant pour antécédent une diarrhée déshydratante après une exposition aux antibiotiques. »

Les mécanismes d'action des probiotiques peuvent en partie expliquer leur efficacité sur la prévention de la DAA(45). En effet, on rappelle que les DAA sont dues à des modifications métaboliques digestives dont la dysbiose avec diminution de la capacité de fermentation de la flore bactérienne mais aussi par l'émergence de germes pathogènes(46). Les probiotiques vont alors lutter contre ces modifications notamment en tant qu'obstacles physiques aux pathogènes mais aussi en produisant des facteurs antimicrobiens, en favorisant la sécrétion de mucus par les cellules, en maintenant l'intégrité des jonctions serrées des cellules épithéliales de l'intestin et en stimulant le système immunitaire (47). Selon Adams CA dans la « Nutrition Research Revue »(48), ces propriétés sont fonction du type de probiotique



utilisé. En effet, il nous apprend que les cellules probiotiques vivantes influencent à la fois le microbiote gastro-intestinal et la réponse immunitaire alors que les composants des cellules mortes exercent une réponse anti-inflammatoire dans le tractus gastro-intestinal(48).

Concernant les probiotiques qui nous intéressent, selon Benno et al.(45) le *LR* augmente le nombre de cellules qui secrètent des immunoglobulines dans la muqueuse intestinale et stimule la libération locale d'interféron. Il facilite également le transport de l'antigène vers les cellules lymphoïdes sous-jacentes. Il produit aussi une substance antimicrobienne qui inhibe la croissance d'*Escherichia coli*, de *streptocoques*, de *C. difficile*, de *Bacteroides fragilis* et de *Salmonella*. Récemment, Mack et al.(49) ont montré que les espèces de *Lactobacillus* en particulier la souche *LR*, inhibe, en fonction de la dose, la liaison des souches d'*E. coli* aux cellules épithéliales de l'intestin par stimulation de la synthèse et augmentation de la sécrétion de mucines, ce qui va dans le même sens que Benno(45). *Saccharomyces boulardii* pourrait quant à lui détruire le site récepteur des toxines A et B de *C. difficile* en produisant une protéase selon Castagliulo(50).

Certains probiotiques étant d'origine bactérienne (*LR*, *LB*), il est licite de se questionner sur la résistance de ces derniers lors de la co-ingestion avec des antibiotiques et donc de leur réelle efficacité. Selon C.Neut et al.(32), même si des concentrations élevées d'antibiotiques dans l'intestin ne tueraient pas la totalité de la dose de probiotiques ingérés, les probiotiques restants ne seraient probablement pas suffisants pour agir, même partiellement. Ils ont donc déterminé in vitro la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour treize des antibiotiques les plus prescrits dans les milieux communautaires sur différentes souches de probiotiques. Celles-ci ont été classées comme étant sensibles ou résistantes. Les souches intéressant cette revue de la littérature ont montré plusieurs sensibilités aux différents antibiotiques (cf. Annexe 6). Dans l'ensemble, les probiotiques sont principalement résistants à l'oxacilline, céfixime et au métronidazole. Il est intéressant de noter que *Saccharomyces boulardii*, comme pressenti pour toute levure, est résistante à tous les antibiotiques testés. Les auteurs concluent qu'une attention particulière doit être accordée lors de la co-prescription d'antibiotiques et de probiotiques pour s'assurer que la souche probiotique n'est pas également sensible.

Un autre point à considérer est l'intérêt économique des probiotiques. La revue de littérature systématique canadienne de Lau et al.(51) de 2019, qui avait pour objectif d'évaluer l'impact économique de l'utilisation de probiotiques chez les patients adultes hospitalisés, a

conclu à un rapport coût-efficacité favorable à ces derniers. En particulier, Lenoir-Wijnkoop et al.(52) ont montré une économie de 313 € par patient hospitalisé prenant des probiotiques (*L. paracasei* CNCM I-1518 ) par rapport à l'absence de traitement pour la prévention de la DAA hors infection à *C. difficile* et 124 € pour les infections à *C. difficile*. Il s'agissait de patients hospitalisés de plus de 65 ans. Vermeersch et al.(53) ont eux constaté une économie de 50,30 € par patient atteint de DAA en utilisant *SB* en prévention. Cette économie augmente à 95,20 € en tenant compte de la perte de productivité due à l'allongement de la durée d'hospitalisation. Les probiotiques apportent donc un avantage économique pour les patients hospitalisés et on pourrait penser qu'il en est de même en ambulatoire.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats doit bien entendu tenir compte des forces et limites de cette revue. Notre étude a été réalisée selon les recommandations PRISMA (13), par deux chercheurs pour la sélection, l'inclusion et l'évaluation des articles, ce qui limite le biais de sélection. De plus, la qualité de tous les articles inclus a été évaluée tant sur le plan méthodologique que sur le rapport en lui-même par des grilles utilisées et validées par de nombreux autres auteurs(18,19). La majorité des études incluses sont de très bonnes qualités. La première limite de ce travail est due à notre manque d'expérience en tant que chercheurs, il s'agit de notre première revue systématique de littérature. Une autre limite importante de cette revue est le faible nombre d'articles inclus. Cela peut être dû au fait que nous avons des critères de sélection restrictifs et que la prévention de la DAA chez la population adulte de moins de 65 ans en ambulatoire est un sujet encore peu traité. De plus, des articles n'ont pu être inclus en raison de leur indisponibilité (4), ou de leur langue de publication (2) entraînant un biais de publication. La prévention de la DAA n'était pas l'objectif principal de l'ensemble des articles inclus. La définition de la diarrhée n'a d'ailleurs été mentionnée que dans une seule étude. Enfin, le biais de publication n'a pas été évalué. Pour se faire, un funnel plot ainsi qu'un test d'hétérogénéité auraient pu être pertinents.

Nous notons qu'aucune étude incluse n'a étudié la souche contenue dans Lacteol®. Pour rappel, la définition des probiotiques par l'OMS indique que, dans leur composition, les probiotiques doivent comporter des organismes vivants. Or, le RCP de Lactéol®, considéré comme probiotique dans la classification ATC, nous indique qu'il s'agit d'une souche de *Lactobacillus LB* inactivée, organisme donc mort. Ceci pourrait éventuellement expliquer l'absence d'études incluant cette souche dans notre recherche si les différentes études s'en sont tenues à la définition de l'OMS. Dans sa méta-analyse, S.Hempel(37) indique que la

plupart des interventions utilisaient des mélanges de genres, d'espèces et de souches, et qu'elles étaient mal documentées. Peu d'essais décrivaient les sous espèces utilisées, or notre équation de recherche se basait sur les sous espèces (souche). Ainsi nous avons probablement été trop restrictifs en incluant dans notre équation de recherche la sous espèce présente dans le Lacteol® au lieu de s'en tenir au genre. D'autant plus que S.Hempel (37) indique également que, suite à son analyse, les effets des probiotiques sont plutôt des effets de genre. L'article (D) de notre revue de la littérature va d'ailleurs en ce sens en notant une incidence de DAA identique quel que soit le probiotique utilisé (*Lactobacillus casei rhamnosus*, ou *Lactobacillus acidophilus + bidifidobacterium*).

Lors de notre sélection de population, nous avons choisi des adultes traités par antibiothérapie en ambulatoire sans restriction de pathologie en dehors de celles qui induisent de la diarrhée. Il se trouve qu'au terme de la sélection des articles répondant à l'ensemble de nos critères d'inclusion et d'exclusion six d'entre eux (sur huit) traitent de l'utilisation de probiotiques dans le cadre de l'éradication d'*H.Pylori*. Cette majorité d'article renforce notre conclusion dans cette indication. Aucune des études sélectionnées n'a été réalisée en France. Les traitements de première intention d'éradication d'*H.pylori* variant d'un pays à l'autre, nous avons pu tout de même analyser l'effet des probiotiques face aux effets de divers antibiotiques. En plus d'être efficaces sur l'incidence de la DAA, les probiotiques semblent améliorer l'éradication d'*H. Pylori*.

Ce biais de sélection ne nous a donc pas permis d'analyser l'efficacité des probiotiques pour une antibiothérapie prescrite dans le cadre de pathologies plus courantes en médecine générale.

En résumé, d'après cette revue systématique de la littérature et les autres sources recueillies, il semble raisonnable de prescrire des probiotiques en prévention de la DAA. Cependant, des études de qualité avec un grand effectif devront s'attacher à évaluer les souches les plus efficaces en fonction des antibiotiques et à quelle posologie afin de déterminer une conduite à tenir efficiente en médecine générale, le volet économique ne devant pas être délaissé.

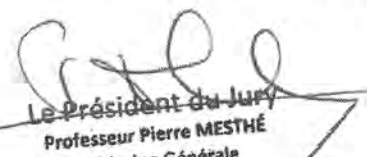
## Conclusion

La prescription d'antibiotique est réalisée dans 90 % des cas en ville et dans 70 % des cas par un médecin généraliste(54). A ce titre, la problématique de la DAA est donc fréquemment rencontrée par les médecins généralistes et ce d'autant plus que l'antibiotique le plus prescrit est l'amoxicilline suivi d'une importante progression de son association avec l'acide clavulanique, forts pourvoyeurs de diarrhées. Pour en limiter la fréquence, en plus des règles hygiéno-diététiques, des probiotiques sont souvent proposés par les médecins généralistes et/ou les pharmaciens. Notre revue de littérature et les éléments de plusieurs méta-analyses vont en faveur de l'utilité des probiotiques en prévention de la DAA et ce de manière sûre, tout en apportant un intérêt économique, du moins en milieu hospitalier. Or, en France, Ultra-levure<sup>®</sup>, Lactéol<sup>®</sup> et Lénia<sup>®</sup> ont obtenus leur autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Et à ce titre, ils ont un service médical rendu (SMR) insuffisant et ne sont donc pas remboursés par l'Assurance Maladie. Notons que nous n'avons pas retrouvé l'AMM du Lénia<sup>®</sup>.

Des recherches futures seraient donc utiles pour confirmer leur intérêt en prévention tant sur le plan médical qu'économique afin de permettre leur utilisation en toute efficacité en médecine générale. Les prochaines études devront donc s'intéresser :

- à la posologie et durée optimale de la prise de probiotique. En effet, les études ont utilisé des dosages bien plus élevés que l'AMM et restaient pourtant bien tolérées. De plus, une étude avait montré un effet dose dépendant des probiotiques (G).
- à l'efficacité des différentes souches en fonction d'un antibiotique donné. Au regard de l'étude qui montrait la sensibilité des probiotiques à certains antibiotiques, il serait intéressant de savoir si l'on retrouve les mêmes résultats in vivo afin de pouvoir déterminer quel probiotique donné avec quel antibiotique.
- à l'intérêt économique en ambulatoire, les études allant en leur faveur dans le milieu hospitalier.

Vu  
Toulouse le 27/06/2022

  
Le Président du Jury  
Professeur Pierre MESTHÉ  
Médecine Générale

Toulouse, le 28/06/2022

Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



## **Bibliographie**

1. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med*. 31 janv 2002;346(5):334-9.
2. Diarrhée aiguë | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/diarrhee-aigue>
3. Gilbert DN. Aspects of the Safety Profile of Oral Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin Pract*. août 1994;3(4):236-45.
4. Beaugerie L, Petit JC. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. avr 2004;18(2):337-52.
5. Buxeraud J. Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal. *Actual Pharm*. juin 2021;60(607):S18-9.
6. Aegerter VA. *Revue Médicale Suisse : Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques : rôle des probiotiques*. Bally F, éditeur. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8(357):1907-10.
7. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R. Probiotiques et prébiotiques WGO guidelines [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2017. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
8. Nutrition Division. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation - Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria [Internet]. FAO/WHO; 2006. Disponible sur: <https://www.fao.org/publications/card/en/c/CA0512EN>
9. Répertoire des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments>
10. Classification Atc - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr/classifications/atc/c:2630/n:MICROORGANISMES%2BANTIDIAR RHEIQUES/>
11. Dupouy J, Kinouani S. *Revue systématique de la littérature: chic et pratique ! E- Respect*. mars 2013;19-26.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n71.
14. Driot D, Dupouy J. *Principes méthodologiques d'une revue systématique de la littérature. Ateliers d'aide méthodologique à la recherche pour la thèse de médecine générale* [Internet]. DUMG-Toulouse. 2021; Disponible sur: <https://www.dropbox.com/s/lbk9nwah2yp5f0m/Revue%20Syst%C3%A9matique%20de%20la%20Litt%C3%A9rature.ppsx?dl=0>
15. Université de Lyon. *Tutoriel Cochrane Library* [Internet]. Bibliothèque Univesitaire Lyon 1; 2020. Disponible sur: [https://bu.univ-poitiers.fr/wp-content/uploads/sites/135/2021/01/Cochrane-Library\\_Tutoriel\\_FV\\_030720.pdf](https://bu.univ-poitiers.fr/wp-content/uploads/sites/135/2021/01/Cochrane-Library_Tutoriel_FV_030720.pdf)
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. déc 2016;5(1):210.

17. Bibliothèque uOttawa. Guide de recherche - Revue systématique [Internet]. Université d'Ottawa; 2021. Disponible sur: <https://uottawa.libguides.com/revuessystematiques/evaluer>
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):1-12.
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 23 mars 2010;340:c332.
20. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1-7.
21. Chotivitayatarakorn P, Mahachai V, Vilaichone RK. Effectiveness of 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Dexlansoprazole Based Triple Therapy and Probiotic Supplement for Helicobacter Pylori Eradication in Thai Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. oct 2017 [cité 26 févr 2022];18(10). Disponible sur: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2839>
22. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day Triple Anti-Helicobacter pylori Therapy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Helicobacter*. août 2007;12(4):309-16.
23. Cremonini F, Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. nov 2002;97(11):2744-9.
24. Duman DG, Bor S, Ozutemiz O, Sahin T, Oguz D, Istan 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.
25. 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*. 2 janv 2017;8(1):17-32.
26. Lin S, Zhao S, Liu J, Zhang J, Zhang C, Hao H, et al. Efficacy of proprietary Lactobacillus casei for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose-response trial. *Food Funct*. 29 janv 2020;11(1):370-7.
27. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, Nejari F, Berraida R, Berrag S, et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for Helicobacter pylori infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2019;75(5):639-45.
28. WHO. Maladies diarrhéiques [Internet]. 2017 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
29. de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring Helicobacter pylori treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juill 1996;8(7):641-3.
30. Drossman DA. Rome III: The new criteria. *Chin J Dig Dis*. nov 2006;7(4):181-5.
31. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 1 juin 2022]. p. CD004827.pub3. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004827.pub3>

32. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect.* nov 2017;47(7):477-83.
33. Heimann SM, Vehreschild JJ, Cornely OA, Wisplinghoff H, Hallek M, Goldbrunner R, et al. Economic burden of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. *Infection.* déc 2015;43(6):707-14.
34. 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.
35. D'Souza AL. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 8 juin 2002;324(7350):1361-1361.
36. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* avr 2006;101(4):812-22.
37. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 9 mai 2012;307(18):1959-69.
38. 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.
39. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane IBD Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 30 avr 2019 [cité 1 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004827.pub5>
40. Katz JA. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea and *Clostridium difficile* Diarrhea. *J Clin Gastroenterol [Internet].* 2006;40(3). Disponible sur: [https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2006/03000/Probiotics\\_for\\_the\\_Prevention\\_of.17.aspx](https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2006/03000/Probiotics_for_the_Prevention_of.17.aspx)
41. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* mars 1995;90(3):439-48.
42. Wullt M, Hagslätt M, Louise J, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the Treatment of Recurrent *Clostridium difficile*-associated Diarrhoea: A Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Scand J Infect Dis.* janv 2003;35(6-7):365-7.
43. Zunic P, Lacotte J, Pegoix M, Buteux G, Leroy G, Mosquet B, et al. [*Saccharomyces boulardii* fungemia. Apropos of a case]. *Thérapie.* déc 1991;46(6):498-9.
44. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* janv 2005;115(1):178-81.
45. Benno Y, He F, Hosoda M, Hashimoto H, Kojima TU, Yamazaki K, et al. Effects of *Lactobacillus* GG Yogurt on Human Intestinal Microecology in Japanese Subjects: *Nutr Today.* nov 1996;31(Supplement 1):12S.
46. Beaugerie L. Diarrhée post-antibiotiques [Internet]. FMC-HGE. 2014 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/diarrhee-post-antibiotiques/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/diarrhee-post-antibiotiques/)
47. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2010;7(9):503-14.
48. Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev.* juin 2010;23(1):37-46.

49. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol.* avr 1999;276(4):G941-950.
50. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun.* janv 1999;67(1):302-7.
51. Lau VI, Rochweg B, Xie F, Johnstone J, Basmaji J, Balakumaran J, et al. Probiotics in hospitalized adult patients: a systematic review of economic evaluations. *Can J Anesth Can Anesth.* févr 2020;67(2):247-61.
52. Lenoir-Wijnkoop I, Nuijten MJC, Craig J, Butler CC. Nutrition economic evaluation of a probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 [cité 1 juin 2022];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00013/abstract>
53. Vermeersch SJ, Vandenas Y, Tanghe A, Elseviers M, Annemans L. Economic evaluation of *S. boulardii* CNCM I-745 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized patients. *Acta Gastro-Enterol Belg.* juin 2018;81(2):269-76.
54. Haute Autorité de Santé HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours)



## Annexe 1 : Mécanisme d'action des probiotiques et des prébiotiques.

Issus de World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotiques et prébiotiques Février 2017 (7).

Tableau 7 Mécanismes des interactions probiotiques/hôte. La symbiose entre la flore microbienne et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques ou des prébiotiques

<b>Probiotiques</b>	
Effets immunologiques positifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées A (IgA) à la fois sur un plan local et systémique</li> <li>• Modulation du profil des cytokines</li> <li>• Induction d'une hyporéponse aux antigènes alimentaires</li> </ul>
Effets non immunologiques positifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digestion de la nourriture et compétition avec les pathogènes pour les nutriments</li> <li>• Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes</li> <li>• Production des bactériocines pour inhiber les pathogènes</li> <li>• Eliminer les radicaux superoxydes</li> <li>• Stimulation de la production de mucus par l'épithélium</li> <li>• Amélioration de la fonction de la barrière intestinale</li> <li>• Compétition pour l'adhésion avec les pathogènes</li> <li>• Modification des toxines dérivées des pathogènes</li> </ul>
<b>Prébiotiques</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets métaboliques: production d'acides gras à chaîne courte, métabolisme des graisses, absorption de ions (Ca, Fe, Mg)</li> <li>• Renforcer l'immunité de l'hôte (production d'IgA, modulation des cytokines, etc.)</li> </ul>

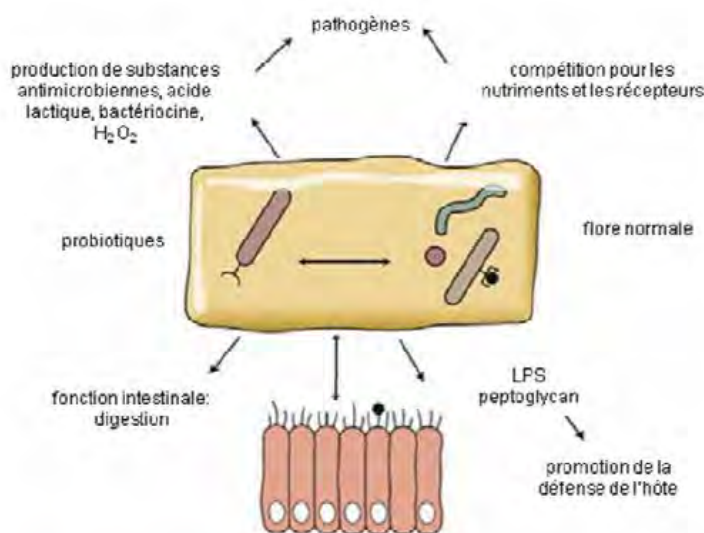


Fig. 3 Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immunitaire de l'hôte et préviennent la colonisation par des microorganismes opportunistes et pathogènes.

## Annexe 2 : Type d'article à inclure dans les thèses.

Extrait de l'atelier méthodologique à la recherche pour la thèse DUMG Toulouse – type d'articles à inclure. (14)

### Définir le type d'article à inclure est fondamental

Question de recherche	Type de revue	Types d'études à inclure
<b>Interventionnelle</b> <i>Est-ce que telle intervention est efficace ?</i>	<b>RS ± méta-analyse</b>	<b>Études interventionnelles</b> , essais cliniques, pragmatiques...
<b>Epidémiologique</b> <i>Quels sont les facteurs de risque de ... ? Quelle est la fréquence/prévalence de ... ?</i>	<b>RS</b>	<b>Etudes épidémiologiques</b> : cohorte, cas-témoins, études transversales, enquêtes etc.
<b>Qualitative</b> <i>Quel est le vécu des patients/médecins à propos de ... ?</i>	<b>Métasynthèse</b>	<b>Etudes qualitatives</b>
<b>Nombreuses RS sur mon sujet : quelle synthèse ?</b>	<b>Métarevue (overview)</b>	<b>RSL, méta-analyses, recommandations de bonne pratique</b> (si faites à partir d'une RSL)

### Annexe 3 : Equations de recherche.

	Concepts clés						Equations de recherches sélectionnées pour leur sensibilité
	diarrhées due aux antibiotiques	souche Lacteol*	souche Lenia*	souche Ultra-levure*	Antibiotiques		
Descripteur Mesh	diarrhea [Mesh Terms]	lactobacillus fermentum [Mesh Terms] lactobacillus delbrueckii [Mesh Terms]	lactobacillus casei [Mesh Terms]	saccharomyces boulardii [Mesh Terms]	anti-bacterial agents [Mesh Terms]	PubMed simplifiée: ((diarrhea[MeSH Terms]) OR (antibiotic associated diarrhea)) AND ((lactobacillus fermentum[MeSH Terms]) OR (lactobacillus delbrueckii[MeSH Terms]) OR (lactobacillus LB) OR (lactobacillus casei[MeSH Terms]) OR (Saccharomyces boulardii[MeSH Terms]) OR (ultra-levure)) AND ((antibiotics [MeSH Terms]) OR (antibacterial agents [MeSH Terms]) OR (agents, antibacterial[MeSH Terms]))	
Descripteur Emtree	diarrhea/exp antibiotic associated diarrhea/exp	lactobacillus fermentum/exp lactobacillus delbrueckii/exp	lactobacillus casei/exp	saccharomyces boulardii/exp saccharomyces boulardii concentrate/exp	antibiotic agent/exp	Embase: ('diarrhea'/exp OR 'antibiotic associated diarrhea'/exp) AND ('lactobacillus fermentum'/exp OR 'lactobacillus delbrueckii'/exp OR 'lactobacillus casei'/exp OR 'saccharomyces boulardii'/exp OR 'saccharomyces boulardii concentrate'/exp) AND 'antibiotic agent'/exp	
Termes libres	diarrhea antibiotics associated diarrhea	lactobacillus fermentum lactobacillus delbrueckii lacteol lactobacillus LB lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus	lactobacillus casei	saccharomyces boulardii boulardius, saccharomyces saccharomyces boulardii-containing product ultra-levure	antibacterial agents antibiotics	Cochrane: (diarrhea OR antibiotics associated diarrhea) AND (lactobacillus fermentum OR lactobacillus delbrueckii OR lactobacillus casei OR Saccharomyces boulardii OR ultra-levure) AND (antibacterial agents OR antibiotics)	

Equation de recherche Pub Med non simplifiée avec ouverture des champs lexicaux de chaque concept clé grâce à l’outil HeTOP :

((("diarrhea"[TW] OR "noninfectious diarrhoea"[TW] OR "frequent stools"[TW] OR "the trots"[TW] OR "diarrhea of presumed infectious origin"[TW] OR "watery stools"[TW] OR "d - diarrhoea"[TW] OR "d - diarrhea"[TW] OR "observation of diarrhoea"[TW] OR "dysentery"[TW] OR "catarrhal diarrhoea"[TW] OR "watery stool"[TW] OR "diarrheal disease"[TW] OR "diarrhoea"[TW] OR "frequent/loose bowel movements; watery stools"[TW] OR "observation of diarrhea"[TW] OR "the runs"[TW] OR "loose stools"[TW] OR "overflow diarrhoea"[TW] OR "watery diarrhoea"[TW] OR "frequent/loose bowel movements"[TW] OR "diarrheas"[TW]))) OR (antibiotic associated diarrhea)AND((((("lactobacillus fermentum"[MH] OR ("lactobacillus fermentum"[TW] OR "lactobacillus cellobiosus"[TW]))) OR (((("lactobacillus delbrueckii"[MH] OR ("lactobacillus delbrueckii"[TW] OR "lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus"[TW] OR "lactobacillus bulgaricus"[TW] OR "lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus"[TW]))) OR ("lactobacillus LB"[TW])))OR(((("lactobacillus casei"[MH] OR ("lactobacillus casei"[TW])))OR(((("Saccharomyces boulardii"[MH] OR ("boulardius, saccharomyces"[TW] OR "saccharomyces boulardius"[TW] OR "saccharomyces boulardii-containing product"[TW] OR "saccharomyces boulardii"[TW] OR "boulardii, saccharomyces"[TW] OR "Saccharomyces boulardii"[TW]))) OR(((("ultra-levure"[NM] OR ("ultra-levure"[TIAB])))))AND (((("anti-bacterial agents"[MH] OR ("antibacterial, nos"[TW] OR "agents antibacterial"[TW] OR "agents, anti-bacterial"[TW] OR "bacteriocidal agents"[TW] OR "antibacterial agent substance"[TW] OR "antibacterial agent [tc]"[TW] OR "bacteriocide"[TW] OR "substance with antibacterial mechanism of action"[TW] OR "agent, anti-bacterial"[TW] OR "bacteriocides"[TW] OR "antibacterial agents medication"[TW] OR "anti-mycobacterial agents"[TW] OR "anti-bacterial agents"[TW] OR "antibacterials"[TW] OR "agent, bacteriocidal"[TW] OR "antibacterial agent (substance)"[TW] OR "antibacterial drug adverse reaction"[TW] OR "compounds, anti-bacterial"[TW] OR "anti bacterial agents"[TW] OR "bacteriocidal agent"[TW] OR "anti bacterial compounds"[TW] OR "antibacterial agents (medication)"[TW] OR "agent, antimycobacterial"[TW] OR "anti bacterial agent"[TW] OR "antimicrobial measurement"[TW] OR "compound, anti-bacterial"[TW] OR "antibacterial drugs substance"[TW] OR "antibacterial drugs product"[TW] OR "antibacterial drugs"[TW] OR "agents, antimycobacterial"[TW] OR "antibacterial drug"[TW] OR "agent, antibacterial"[TW] OR "anti mycobacterial agents"[TW] OR "anti-bacterial compounds"[TW] OR "agents anti bacterial"[TW] OR "antibacterial drugs (product)"[TW] OR "agent, anti-mycobacterial"[TW] OR "poisoning by antibacterial drug"[TW] OR "antibiotic drug level"[TW] OR "antibacterial"[TW] OR "antibacterial agents"[TW] OR "anti-mycobacterial agent"[TW] OR "antibacterial drug poisoning"[TW] OR "antibiotic measurement"[TW] OR "anti mycobacterial agent"[TW] OR "anti bacterial compound"[TW] OR "antibacterial drugs (substance)"[TW] OR "antimycobacterial agents"[TW] OR "antimicrobial assay"[TW] OR "anti-bacterial compound"[TW] OR "poisoning caused by antibacterial drug"[TW] OR "agents, antibacterial"[TW] OR "agents, bacteriocidal"[TW] OR "agents, anti-mycobacterial"[TW] OR "antibacterial agent"[TW] OR "anti-bacterial agent"[TW] OR "antimycobacterial agent"[TW] OR "antibacterial nos"[TW] OR "antimicrobial solution"[TW])))

## **Annexe 4 : Articles exclus après lecture intégrale.**

<b>Titre/Auteur/Année</b>	<b>Motifs d'exclusion</b>	<b>Détails</b>
Probiotics for Clostridium difficile infection in adults (PICO): Study protocol for a double-blind, randomized controlled trial Anna Barker, Megan Duster, Susan Valentine, Laurie Archbald-Pannone, Richard Guerrant, Nasia Safdar 2015	Population Intervention	Patients hospitalisés avec une diarrhée initialement ( <i>C.Difficile</i> )  Combinaison de 4 probiotiques ( <i>L. Acidophilus</i> , <i>L.paracasei</i> , <i>B. Lactis BI-07</i> , <i>B. Lactis BI 04</i> )
Efecto del probiótico Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en adultos ambulatorios en tratamiento con amoxicilina María Verónica Bravo, Daniel Bunout, Laura Leiva, María Pía de la Maza, Gladys Barrera, Javier de la Maza, Sandra Hirsch 2008	Population	Âge à partir de 15 ans jusqu'à 80 ans, sans analyse en sous-groupe sur l'âge.
Prophylactic Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective study Mehmet Can, Bulent Ahmet Beşirbellioglu, Ismail Yasar Avci, Can Murat Beker, Alaaddin Pahsa 2006	Population	Patients hospitalisés
Effect of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 as complementary treatment of Helicobacter pylori infection on gut microbiome Paúl A. Cárdenas & Daniela Garcés & Belén Prado-Vivar & Nancy Flores & Marco Fornasini & Henry Cohen & Iván Salvador & Oswaldo Cargua & Manuel E. Baldeón 2019	Critère de jugement / Résultat	Pas d'informations concernant les diarrhées
A study into the effect of Lactobacillus casei Shirota in preventing antibiotic associated diarrhoea including Clostridioides difficile infection in patients with spinal cord injuries: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial Samford Wong, Shashivadan P Hirani, Alastair Forbesc, Naveen Kumar, Ramaswamy Hariharan, Jean O'Driscoll, Anand Viswanathan, Graham Harvey, Ravi Sekhar, Ali Jamous 2021	Intervention	Tous les patients n'ont pas les mêmes antibiotiques et absence d'analyse en sous groupe (par antibiotique donné).
A Prospective Randomized Controlled Study about the Effects of the Combination of Saccharomyces Boulardii with Sequential Therapy in the Eradication of Helicobacter Pylori » Jamal, S., H. Seddik, H. Boutallaka, K. Loubaris, I.E.L. Koti, et A. Benkirane. 2019	Article non disponible	
A Randomized Placebo-Controlled Trial of Saccharomyces Boulardii in Combination with	Population	Patients avec diarrhée active ( <i>C.difficile</i> )

Standard Antibiotics for Clostridium Difficile Disease » McFarland, L.V., C.M. Surawicz, R.N. Greenberg, R. Fekety, G.W. Elmer, K.A. Moyer, S.A. Melcher, et al. 1994		
Looking for the Best Probiotics: The Effect of Two Types of Probiotics Therapy on Eradication Rates and Side Effects during Helicobacter Pylori Eradication » Moon, J., J. Choi, Y. Kang, J. Park, T. Park, S. Ryu, et Y. Kim. 2018	Article non disponible	
The Effect of Probiotics on Eradication Rates and Side Effects during Helicobacter Pylori Eradication Moon, J., K. Ko, Y. Woo, J. Kim, S. Ryu, et Y. Kim. 2017	Article non disponible	
Do Probiotics Prevent Antibiotic-Associated Diarrhoea? Results of a Multicentre Randomized Placebo-Controlled Trial Rajkumar, C., M. Wilks, J. Islam, K. Ali, J. Raftery, K. A. Davies, J. Timeyin, E. Cheek, J. Cohen, et Investigators. 2020	Population	Patients hospitalisés
Effect of Lactobacillus casei supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure Helicobacter pylori infection Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME 2004	Population	Age > 65 ans sur une partie de la population sans analyse en sous-groupe.
A Lactobacillus Casei Shirota Probiotic Drink Reduces Antibiotic-Associated Diarrhoea in Patients with Spinal Cord Injuries: A Randomised Controlled Trial » Wong, S., A. Jamous, J. O'Driscoll, R. Sekhar, M. Weldon, C.Y. Yau, S.P. Hirani, G. Grimble, et A. Forbes. 2014	Population	Patients hospitalisés
Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhea in patients with spinal cord injuries?: a randomized controlled trial » Wong, SS, J O'Driscoll, A Jamous, R Sekhar, M Weldon, C Yau, S Hirani, G Grimble, et A Forbes. 2013	Article non disponible	
The Efficacy and Safety of Adding the Probiotic Saccharomyces Boulardii to Standard Triple Therapy for Eradication of H Pylori: A Randomized Controlled Trial » Zojaji, H., M. Ghobakhlou, H. Rajabalinia, E. Ataei, S.J. Sherafat, B. Moghimi-Dehkordi, et R. Bahreiny. 2013	Population	Age non conforme (> 15 ans), pas d'analyse en sous groupe selon l'âge

## Annexe 5 : Tableaux d'extraction des données.

Annexe 5.1 : Tableau d'extraction des données principales des articles inclus. (scindé en trois parties)

Caractéristiques de l'article										
#	Article			Etude		Evaluation de la qualité			Conflit d'intérêt	Financement
	Auteur	Titre	Source	Pays	Type (aveugle ou non)	Objectif	Rapport (CONSORT)	Méthodologie (JADAD)		
A										
B										
C										

Extraction PICO de l'article							
#	Population étudiée	Intervention		Comparateur	Outcomes de l'article		
		Antibiotique	Probiotique (posologie, durée, souche...)		Critère de jugement primaire	Critère de jugement secondaire	Conclusion
A							
B							
C							

Principaux résultats issus de la discussion et conclusion de l'article					
#	Critère de jugement principal	Données d'intérêt			
		Fréquence journalière des diarrhées	Evènement indésirables graves dus à la DAA	Observance du traitement antibiotique	Effet indésirables des probiotiques
A	Incidence DAA				
B					
C					

Annexe 5.2 : Tableau d'aide à l'analyse croisée.

#	Pathologie traitée	Nombre de participants	Traitement pouvant induire la diarrhée			Probiotique			Comparateur
			Antibiotique 1	Antibiotique 2	Autre ...	Ultra levure	Lenia	Lacteol	
A						<i>S.bouardii</i>	<i>L.casei rhamnosus (LR)</i>	<i>Lactobacillus LB</i>	
B									
C									

## Annexe 6 : Tableaux des principales caractéristiques et principaux résultats des articles inclus.

### Annexe 6.1 Tableau d'extraction des données issues de la lecture du texte intégral de chaque article inclus. (scindé en 3 parties)

Article	Caractéristiques de l'article				Etude	Objectif	Evaluation de la qualité			Conflit d'intérêt	Financement
	Auteur	Titre	Source	Pays			Type	Rapport (CONSORT)	Méthod. (JADAD)		
A	Amuzzi A, Cremonini F, Djetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al	Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study	Digestion; 2001;63(1):1-7	Italie	Essai monocentrique ouvert prospectif randomisé	Déterminer si l'ajout du probiotique Lactobacillus GG à une thérapie standard anti-H. pylori pourrait aider à prévenir ou à minimiser la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux	17	4	48%		
B	Chotivayatarakorn P, Mahachai V, Vilaichone R-K	Effectiveness of 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Dexlansoprazole Based Triple Therapy and Probiotic Supplement for Helicobacter Pylori Eradication in Thai Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study	Asian Pac J Cancer Prev [Internet]; oct 2017	Thaïlande	Etude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo	Evaluer la combinaison de médicaments et la durée optimale pour l'éradication de H. pylori.	14	7	63%		Faculté de médecine et hôpital universitaire de Thammasat, Association de gastroentérologie de Thaïlande (GAT).
C	Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S	Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day Triple Anti-Helicobacter pylori Therapy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study	Helicobacter; août 2007; 12(4): 303-16	Turquie	Etude prospective randomisée en double aveugle contrôlée par placebo	Etudier l'efficacité et l'innocuité de S. boulardii dans la prévention des effets secondaires liés à l'antibiothérapie chez les patients ambulatoires recevant l'éradication de H. pylori. Définir l'effet de S. boulardii sur le succès de l'éradication H. pylori.	19	8	76%		
D	Cremonini F, Caro S, Covino M, Amuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al	Effect of different probiotic preparations on anti-Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study	Am J Gastroenterology; nov 2002; 37(11):2744-9	Italie	Etude en groupes parallèles triple aveugle, contrôlée par placebo randomisée	Tester l'efficacité de deux préparations probiotiques différentes, à souche unique, et d'une combinaison multisouche versus placebo, pour prévenir les effets secondaires lors du traitement d'H. pylori. Objectif secondaire : évaluer l'amélioration du taux d'éradication.	24	8	82%		Associazione Ricerca in Medicina
E	D.G. Duman, S. Bor.Ö, Özütemiz, T. Fahin, et al	Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to Helicobacter pylori eradication	European Journal of Gastroenterology & Hepatology; déc 2005; 17(12):1557-61.	Turquie	Etude multicentrique, prospective, ouverte et randomisée	Evaluer l'efficacité et l'innocuité de S. boulardii dans la prévention de la DAA chez les patients ambulatoires recevant un traitement d'éradication d'H. pylori. Objectif secondaire : définir la prévalence de la DAA due à l'éradication d'H. pylori.	21	4	53%	aucun à déclarer	
F	Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE, Villafuerte-Galvez J, Vanga PR, Castillo NE, et al	Prospective randomized controlled study on the effects of Saccharomyces boulardii CNCM1-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers	Gut Microbes; 2 janv 2017; 8(1): 17-32	Etats-unis	Essai contrôlé monocentrique, ouvert, randomisé	Comparer et contraster les effets d'un probiotique (Saccharomyces boulardii CNCM1-745), d'un antibiotique (Amoxicilline-Clavulanate) et de la combinaison sur le microbiote intestinal de personnes en bonne santé. Examiner les effets de ces interventions sur les symptômes gastro-intestinaux chez les sujets sains avec un accent particulier sur la DAA.	26	6	73%	aucun à déclarer	The Harvard Clinical and Translational Science Center et Biocodex Inc.
G	Lin S, Zhao S, Liu J, Zhang J, Zhang C, Hao H, et al	Efficacy of proprietary Lactobacillus casei for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose-response trial	Food Funct; 2020; 11(1): 370-7	Chine	Essai randomisé, ouvert, dose réponse	Evaluer l'effet de L. casei sur les réactions gastro-intestinales indésirables associées au traitement de la tuberculose, y compris les nausées, les vomissements, la diarrhée, les flatulences, la perte d'appétit et la constipation, pendant la phase intensive du traitement.	23	6	77%	aucun à déclarer	Fondation nationale des sciences naturelles de Chine.
H	Seddiki H, Boutallaha H, Elkotti I, Nejati F, Berraida R, Berrag S, et al	Saccharomyces boulardii CNCM1-745 plus sequential therapy for Helicobacter pylori infections: a randomized, open-label trial	Eur J Clin Pharmacol; mai 2019; 75(5):639-45	Maroc	Essai randomisé, ouvert, prospectif	Déterminer l'effet d'un combinaison de S. boulardii et d'une thérapie séquentielle sur le taux d'éradication de l'infection à H. pylori et des EI associés avec des antibiotiques dans une population marocaine.	26	6	73%	aucun à déclarer	Biocodex.

Article	Population étudiée	Intervention				Comparateur	Critère de jugement principal	Critère de jugement secondaire	Outcomes de l'article	Conclusion
		Antibiotique et autre	Probiotique	Comparateur	Critère de jugement principal					
A	120 volontaires asymptomatiques sains positifs pour H. pylori (homme/ femme 54/66, âge moyen 37 ans +/- 11 ans), travaillant à l'hôpital Gemelli (hôpital universitaire catholique) à Rome	[pantoprazole 40 mg 2x/j, clarithromycine 500 mg 2x/j, triméthoprim 500 mg 2x/j ] pendant 7j	Lactobacillus GG 5x10 <sup>9</sup> 2x/j, pendant 14j, en même temps que antibiotique + 7j	Aucun	profil d'effets secondaires et tolérance au traitement	Impact des effets secondaires sur l'observance du traitement et sur l'éradication d'H. pylori	Dans le groupe supplémenté en Lactobacillus GG, une réduction significative du pourcentage de sujets ayant ressenti au moins un effet secondaire a été observée. Les ballonnements, les troubles du goût et la diarrhée au cours de la semaine d'éradication étaient significativement plus faibles en fréquence et en gravité.			
B	108 Patients âgés de plus de 18 ans ayant subi une endoscopie gastro-intestinale pour l'évaluation de la dyspepsie chronique à l'hôpital universitaire de Thammasat entre décembre 2015 et décembre 2016. Patients atteints de dyspepsie non ulcéreuse, définie comme une endoscopie gastro-intestinale normale ou seulement une gastrite légère.	[moxifloxacin 400mg 1j, dexlansoprazole 60mg 2j, clarithromycine LP 1g 1j] 7 jours ou 14 jours	Saccharomyces boulardii 282.5mg 2x/j, 7 ou 14 jours	placebo	éradication d'H. pylori par test à l'urée.	Effets de la résistance aux antibiotiques, du génotypage CYP2C19 et CYP2C8. Evaluation des effets indésirables dont durée de la diarrhée et fréquence des selles pendant un épisode diarrhéique.	La thérapie par moxifloxacin-dexlansoprazole 7 jours + S. boulardii fournissent un taux de guérison fiable de l'infection à H. pylori chez les patients dyspeptiques non ulcéreux en Thaïlande, indépendamment du génotype CYP2C19. Réduction des effets secondaires dans le groupe probiotique dont incidence de la diarrhée.			
C	124 patients infectés par H. pylori (homme/femme : 44/80, âge moyen : 48 ± 14,25 ans)	clarithromycine 500 mg 2x/j, amoxicilline 1000 mg 2x/j et lansoprazole 30 mg 2x/j pendant 14j	S. Boulardii 500mg 2x/j pendant 14j	placebo	déclaration des effets secondaires par les participants d'après le questionnaire de De Boer et al + classification en fonction de la gravité.	Eradication d' H. pylori + évaluation de la gastrite par gastroscopie + biopsie.	L'ajout de S. boulardii a diminué de manière significative les effets indésirables du traitement dont la diarrhée. SB n'a eu aucun effet sur l'éradication d'H. pylori.			
D	85 sujets (tranche d'âge de 18 à 61 ans, 54 femmes et 43 hommes) ont été inscrits à l'étude. Les sujets avaient volontairement subi un test H. pylori avec le test respiratoire à l'urée 13C et avaient été testés positifs.	rabéprazole 20 mg 2x/j, clarithromycine 500 mg 2x/j et triméthoprim 500 mg 2x/j pendant 7 jours.	groupe 1: Lactobacillus casei 6x10 <sup>9</sup> 2x/j pdf 14j ; Groupe 2: S. boulardii 5x10 <sup>9</sup> 2x/j pdf 14j ; groupe 3: Lactobacillus acidophilus + bifidobacterium lactis 2x/j pdf 14j.	placebo	apparition d'effet secondaire suivant le questionnaire de De Boer et al. + intensité des symptômes selon une échelle de 1 à 5 et évaluation de la tolérance globale au traitement	Evaluation de l'éradication d'H. pylori par test à l'urée.	Les trois préparations probiotiques étaient associées à une incidence plus faible de effets secondaires et une meilleure tolérance au traitement par rapport au placebo. L'effet était significatif au cours de la semaine 1 de suivi. Aucune différence d'efficacité entre les différents agents utilisés n'a été trouvée.			
E	389 patients dont 204 patients ont reçu le traitement pour l'éradication de H. pylori + S. boulardii et 185 patients ont reçu le traitement d' H. pylori seul. Age (ans)moyen G1: 45.68± 12.7 G2: 44.65 ± 13.9 ans.	clarithromycine 500 mg deux fois par jour, amoxicilline 1000 mg deux fois par jour et oméprazole 20mg deux fois par jour pendant 14jours	S. boulardii 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours	aucun	incidence de la diarrhée pendant et après le traitement antibiotique dans les 4 semaines suivant le traitement (période de suivi).	durée de la diarrhée et la fréquence des selles pendant un épisode de diarrhée.	La supplémentation en S. boulardii réduit la fréquence de la DAA de 15,6 à 6,9% p=0,0027. Le taux cumulé de diarrhée jour après jour pendant toute la période de l'étude était également significativement plus faible chez les patients recevant S. boulardii par rapport aux témoins. S. boulardii est efficace pour prévenir la DAA uniquement pendant la phase de traitement, qui est également la période où la DAA est la plus fréquemment rencontrée.			
F	Adulte sains: Parmi les 53 sujets inscrits à l'étude, 49 ont été pris en compte pour des analyses statistiques. Les sujets avaient un âge moyen de 30 ans [intervalle de 18 à 51] ils étaient tous en bonne santé générale.	Amoxicilline-Clavulanique (AC) (879/125 mg, deux fois par jour, pdj, 7 jours. Groupes: 1SB, 2 AC, 3 SB + AC, 4 Place	Saccharomyces boulardii (SB) CNCM1-745 (500 mg deux fois par jour pendant pdj 14 jours)	pas de traitement	changement par rapport à la composition de base dans la composition du microbiote intestinal.	Analyse du score SGRS pour l'évaluation des effets indésirables du traitement	Dans cette étude, S. boulardii seul n'a eu aucun effet substantiel évident sur le microbiote intestinal des individus en bonne santé. Nous avons constaté que l'antibiothérapie avec l'amoxicilline-clavulanique entraînant des altérations substantielles du microbiote de sujets sains. Cela comprenait une prolifération d'Escherichia et s'accompagnait d'une diarrhée associée aux antibiotiques. S. boulardii CNCM1-745 administré seul n'a pas modifié sensiblement la composition ou les symptômes du microbiote. S. boulardii + l'amoxicilline-clavulanate, les changements du microbiote, y compris la prolifération d'Escherichia, ont été atténués et la diarrhée associée aux antibiotiques a été réduite.			
G	429 adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de tuberculose pulmonaire recrutés dans un hôpital de la province du Shandong, en Chine, entre décembre 2017 et janvier 2019	isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol	trois groupes : (1) le groupe L, casei à faible dose (1 x 10 <sup>10</sup> unités formant des colonies (UFC), une bouteille (100 mL) de L. casei par jour); (2) le groupe L, casei à forte dose (2 x 10 <sup>10</sup> UFC, deux bouteilles (100 mL) de L. casei par jour)	aucun	Différences intergroupes de l'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux totaux sur la base des critères de Rome III.	Différences intergroupes dans l'incidence et la durée des événements indésirables gastro-intestinaux individuels (nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, appétit, constipation).	Les résultats ont montré que la supplémentation quotidienne en L. casei chez les patients subissant un traitement antituberculeux en phase intensive diminuait significativement l'incidence et la durée des événements indésirables gastro-intestinaux associés à la tuberculose, en particulier les vomissements et la perte d'appétit associés à la tuberculose. Il n'y a pas eu de différence statistique pour d'autres effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée et flatulences) entre les trois groupes d'essai.			
H	189 Patients adultes, marocains, atteints d'une infection à H. pylori, âge moyen 44.6 (± 13.6) ans.	traitement séquentiel de 10 jours : oméprazole 20 mg + amoxicilline 1g 2x/j pendant 5 jours puis oméprazole 20 mg + clarithromycine 500mg + métronidazole 500mg 2x/j pendant 5 jours	S. boulardii 250 mg 2x/j pendant 10j	aucun	Le taux d'éradication de H. pylori a été déterminé 4 semaines après la période de traitement de 10 jours en utilisant le test à l'urée.	effets indésirables du traitement	la combinaison d'une dose une fois par jour de S. boulardii CNCM1-745 avec un traitement séquentiel a amélioré le taux d'éradication de l'infection à H. pylori et réduit l'incidence globale de la diarrhée induite par les antibiotiques et d'autres EI chez les patients marocains infectés par H. pylori.			

Caractéristiques selon objectif principal		Principaux résultats issus de la discussion et conclusion de l'article			
■	Incidence DAA	Fréquence journalière des diarrhées	Evènements indésirables graves dus à la DAA	Données d'intérêt	
				Observance du traitement antibiotique	Effets indésirables (EIM) des probiotiques
A	Semaine de Trithérapie: G1: 23,3%; G2: 6,6%; RR = 0,3; IC à 95%: 0,1-0,8. 1ère semaine: G1: 16,3%; G2: 3,3%; RR = 0,2; IC à 95%: 0,04-0,8. 2e semaine: G1: 6,6%; G2: 3,3%; RR = 0,5; IC à 95%: 0,1-2,6; 3ème semaine: G1: 7,7%; PB: 0%; (p=0,5); G2: 7,7%; placebo: 3,70%; (p=0,5); G3: 14,1%; probiotique: 0%; (p=0,0554) G4: 14,1%; placebo: 14,8%; (p=0,054)		G1: 1 sujet sort de l'étude à cause de DAA au 2ème jour, 1 sujet au 3ème; G2: 0	G1: 3 abandons dont 2 pour incofort sévère dont diarrhée, G2: observance 100%; Tous les sujets ayant terminé l'étude ont été 100% observants	
B	G1: 7,7%; PB: 0%; (p=0,5); G2: 7,7%; placebo: 3,70%; (p=0,5); G3: 14,1%; probiotique: 0%; (p=0,0554) G4: 14,1%; placebo: 14,8%; (p=0,054)		Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires majeurs.	Les résultats de l'analyse en intention de traiter et selon le protocole étaient similaires car aucun patient n'a abandonné pendant la période d'étude. Le compte des pilules a été fait et la consommation de médicaments supérieure à 90 % a été définie comme bien adhérente.	
C	Au cours de la période d'étude, neuf (14,5%) patients du groupe de traitement et 19 (30,6%) patients dans le groupe placebo a souffert de diarrhée (p < .05).	moins de quatre fois par jour, et a duré en moyenne 1 à 6 jours après arrêt de la thérapie.	Aucun effet secondaire majeur entraînant l'arrêt du traitement n'a été observé. Aucune croissance pathogène n'a été détectée dans les cultures de selles. La toxine du C difficile a été recherchée chez 6 patients du groupe traitement et chez 8 patients du groupe contrôle. Ces patients avaient de légères douleurs abdominales et des durées plus longues (valeur moyenne de 5,6 jours, moyenne du nombre de selles quotidiennes: 3) de diarrhée que les autres malades. Cependant, aucun de ces patients n'avait de résultat positif à la toxine dans leurs échantillons de selles.	L'observance était optimale dans les deux groupes. Tous les patients ont terminé les 14 jours de traitement. Le jugement global de tolérabilité basé sur une échelle en cinq points était significativement supérieur dans le groupe de traitement (p < 0,001)	
D	Le risque relatif pour diarrhée au cours de la semaine 1 pour les personnes activement traitées versus le placebo était de 0,16 (IC à 95%: 0,04-0,56).		Pas d'effet secondaire majeur entraînant l'arrêt du traitement n'a été observé.	L'observance était optimale dans tous les groupes. Le sujet du groupe S, boulandi qui n'a pas terminé le traitement a été exclu en raison d'une observance incomplète du traitement antibiotique en raison d'un manque de motivation autodéclaré; le sujet du groupe placebo a été exclu en raison d'un remplissage inadéquat des rapports de symptômes au cours des semaines 1 et 3 de l'étude. Tous les autres sujets ont été observants.	
E	Pendant toute la période d'étude, 6,9% (n = 14) des patients dans le groupe de traitement et 15,6% (n = 28) du groupe témoin ont développé une diarrhée (P = 0,007). Au cours des 15 premiers jours, les taux de diarrhée dans les groupes de traitement et témoins étaient de 5,9% (n = 12) et de 11,5% (n = 21), respectivement (P = 0,043). Entre J15 et J45 (suivi), diarrhée chez 2 patients (1%) dans le groupe traitement et 7 patients (3,8%) dans le groupe témoin (p=0,03). Le développement de la diarrhée au fil du temps (jours) dans l'ensemble de l'étude était significativement plus élevé dans le groupe témoin par rapport au groupe de traitement ayant reçu S, boulandi (15,6%; SE = 2,7%; vs 6,4%; SE = 1,9%; [P=0,0027]).	La durée de la diarrhée n'était pas différente entre les groupes de traitement et de contrôle.	Pas d'évènement indésirable grave dans les populations étudiées. Le nombre de patient atteint de diarrhée acquiesce n'était pas différent entre les 2 groupes, le nombre de patient présentant du mucus dans les selles était significativement inférieur dans le groupe de traitement (1 patient (8,3%) vs 3 patients (42,3%) p=0,038). Aucun patient n'a développé de diarrhée sanglante pendant la période de traitement. Aucun des patients n'avaient de mucus ou de sang dans les selles au cours de la période de suivi (données non présentées). Aucune croissance pathogène n'a été détectée dans les cultures de selles. La toxine due à C. Difficile a été testée chez 16 patients atteints de DAA, 11 dans le groupe témoin et 5 dans le groupe traitement; 1 positif dans groupe témoin.	376 patients (96,7%) ont terminé l'étude. 5 patients (1,3%) dans le groupe témoin et 8 (2,0%) dans le groupe de traitement, n'ont pas terminé l'étude. Aucun en lien avec les diarrhées.	
F	En comparaison intergroupes, le sous-score moyen diarrhée-GSRS pour le groupe AC au jour 7 était significativement élevé par rapport au groupe SB+AC (différence: 3,92 +/- 1,37 (p 0,01). Une différence significative a été maintenue au jour 14, une semaine après la fin du traitement antibiotique (différence: 0,31 +/- 0,30, p 0,04).	Le nombre de selles par jour (moyenne) sur les 4 groupes était stable dans l'ensemble de l'étude: 1,3 (0,6) pour la période D-7 à D-1, 1,3 (0,7) pour D0 à D3 et 1,3 (0,5) pour D0 à D21.	AUCUN. 14 des 49 sujets (28,6%) ont signalé des évènements indésirables (EI), dont la plupart étaient légers à modérés et liés à des troubles gastro-intestinaux, notamment des ballonnements, des selles molles et des flatulences.	Dans le groupe traitement, 94,4% des sujets ont pris au moins 80% des doses prescrites du traitement à l'étude.	Tous les domaines symptomatiques (reflux, douleurs abdominales, indigestion et constipation) étaient similaires avant, pendant et après le traitement (analyse intra-groupe) à l'exception de l'indigestion qui était plus élevée au cours de la première semaine dans le groupe SB seul (différence de moyennes 2,15 +/- 0,97, p=0,03). 5 des 13 sujets du groupe probiotique (38,5%) ont signalé des EIM, tandis que 6 des 12 sujets du groupe antibiotique (50%) ont signalé des EIM. Seuls 2 sujets du groupe SB+AC (16,7%) ont signalé des EIM (p 0,24). Un sujet du groupe témoin (8,3%) a signalé des EIM. Un seul sujet, dans le groupe probiotique, avait des EIM qui ont conduit à son arrêt de l'étude.
G	Pas de différence d'incidence entre les 3 groupes. Diarrhée: GA 4,0% (5/126) GB 5,3% (7/133) control 5,1% (7/138) p 0,946			5 perdus de vue dans le groupe faible dose de probiotique et 8 dans le groupe forte dose de probiotique. Aucun dans le groupe contrôle. Tous les abandons étaient dus à des raisons personnelles.	Au cours de la période d'intervention, aucun effet indésirable lié à la supplémentation en L. casei n'a été observé
H	L'incidence de la diarrhée induite par les antibiotiques dans le groupe expérimental était de 2,0%, comparativement à 46,4% dans le groupe témoin (p = 0,02). Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que la combinaison de S, boulandi et le traitement séquentiel réduisaient l'incidence de la diarrhée induite par les antibiotiques de 33% (RR = 0,07; p = 0,01; IC à 95%: 0,002-0,3).			L'observance du traitement a augmenté de 3,8% dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin (55,0% contre 51,2%; p < 0,001). Dans l'ensemble, 12 patients (6,03%) ont abandonné l'étude: 7 patients (4 du groupe expérimental et 3 du groupe témoin) n'ont pas retourné le test à l'urée et 5 patients (2,5%) ont signalé une mauvaise observance du traitement en raison d'un EI invalidant.	



**Annexe 6.2** Tableau d'extraction des données pour faciliter l'analyse croisée entre chaque article inclus.

Pathologie traitée	Nb de participants	Traitement pouvant induire la diarrhée									PB			Comparateur
		clarithromycine	tinidazole	moxifloxacine	amoxicilline	augmentin	isoniazide	rifampicine	pyrazinamide	éthambutol	S.boulandii	Lenia	Lacteol	
A H.Pylori	120	500 mg 2x/j pdt 7j	500 mg x2/j pdt 7j									6x10 <sup>9</sup> 2x/j, pdt 14j		pas de placebo
B H.Pylori	108	LP 1g 1/j pdt 7 jou 14 j		400mg 1/j pdt 7 ou 14 jours								282.5mg 2x/j, 7 ou 14 jours		placebo
C H.Pylori	124	500 mg 2x/j pdt 14j			1g x2 / j pdt 14j							500MG 2x/j pdt 14j		placebo
D H.Pylori	85	500 mg 2x/j pdt 7j	500 mg x2/j ) pdt 7j									G2: 5x10E9 2x/j pdt 14j soit 250mg x2/j	Groupe 1: 6x10E9 2x/j pdt 14 j	placebo
E H.Pylori	389	500 mg 2x/j pdt 14j			1g x2 / j pdt 14j							500 mg deux fois par jour pendant 14 jours		pas de traitement
F adultes sains	53					875/125 mg, 2x/j, pdt 7 jours						CNCM I-745 (500 mg deux fois par jour pendant pdt 14 jours		pas de traitement
G BK pulmonaire	429						minimum 2 mois	minimum 2 mois	minimum 2 mois	minimum 2 mois		G1: 1 × 10E10 [100 mL] G2: 2 × 10E10 [200 mL] pendant 2 mois		G3: pas de placebo
H H.Pylori	199	500mg x2/j pdt 5 jours (attention traitement séquentiel)			1g x2/j pendant 5 j (attention traitement séquentiel)							250 mg 2x/j pdt 10j		pas de placebo

## Annexe 7 : Sensibilité de différentes souches probiotiques aux antibiotiques testés.

Selon Neut et al.(32).

Antibiotic susceptibility	Penicillins				Cephalosporins			Macrolides				Fluoroquinolones		Other		
	Penicillin	Clavulin	Amoxicillin	Amoxicillin-clavulanic acid	Cefuroxime	Cefpodoxime	Cefixime	Azithromycin	Clarithromycin	Clindamycin	Pristinamycin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Doxycycline	Colimazole	Miconazole
<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> BB12/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> DC Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> MR Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> SW Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> T Unknown strain																
<i>Lactobacillus paracasei</i> Unknown strain																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Unknown strain																
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Unknown strain																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103/LGM 18243																
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745																

Fig. 1. Map of the antibiotic susceptibility of each probiotic strain.  
Carte de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique.

**Title:** Interest of the use of strains of probiotics contained in specialties considered as drugs in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients: a systematic review of the literature.

**ABSTRACT:**

**Background:** Antibiotic-associated diarrhea is a frequent complication encountered by general practitioners and can have many consequences both patients and public health. To try to remedy this, some doctors and pharmacists recommend taking probiotics during antibiotic treatment. However, there is no official recommendation and only three specialties are recognized as medicinal products in France (Lactéol<sup>®</sup>, Lénia<sup>®</sup> and Ultra-Levure<sup>®</sup>). The main objective of this study is to determine the interest of the use of probiotics contained in specialties considered as drugs by the ANSM in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients. The secondary objective is to ensure the harmlessness of probiotics by studying side effects.

**Material and method:** In order to carry out this systematic review of the literature, the PubMed, Cochrane Library and Embase databases were queried using a search equation. Included articles had to be randomized controlled trials involving adult outpatients under 65 years with no pathology or treatment that induces diarrhea other than antibiotics. The probiotics studied had to be those contained in the three specialties recognized as medicinal products by the ANSM and be compared with a placebo or no treatment. Articles should also have investigated the incidence of AAD. The risk of bias of the included studies was mainly assessed by the Jadad score. Finally, the data of the selected articles were extracted according to a reading grid defined a priori then the results were presented according to an analytical narrative synthesis.

**Results:** Of the 979 articles identified, eight were included and analyzed, representing a population of 1507 people for this literature review. Six studies investigated *Saccharomyces boulardii*, and three studies *Lactobacillus Casei Rhamnosus*. No studies have investigated inactivated *Lactobacillus LB*. The indication of antibiotics was mainly the eradication of *Helicobacter Pylori*, one study concerned the treatment of pulmonary tuberculosis and another administered antibiotic to healthy adults. Of the seven studies analysed, six conclude with a reduction in the incidence of AAD under probiotics. Few studies have looked at the adverse effects related to probiotics themselves. However, no serious events were noted in this review and compliance was generally optimal in all groups.

**Discussion and conclusion:** This review has limitations to be taken into account for the interpretation of the results, in particular a small number of articles included, publication bias and the lack of experience of the two authors. At the end of this work and after reading other reviews, it seems useful to prescribe probiotics for the prevention of AAD in ambulatory adults without serious underlying pathology. However, the optimal dose of probiotics remains largely unknown, in particular because of the great diversity of doses used in clinical studies. Additionally, special care should be taken when co-prescribing antibiotics and probiotics to ensure that the probiotic strain is not equally susceptible. Finally, the use of probiotics could also have an economic interest.

**Keywords:** Diarrhea, antibiotics, probiotics, inactivated *Lactobacillus LB*, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, general practice.

**Auteurs:** Camille BACHIÉ, Renaud DANNI

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Marc LORRAIN

**Discipline administrative :** Médecine Générale

**UFR :** Faculté de médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Toulouse le 06 septembre 2022.

**Titre :** Intérêt de l'utilisation des souches de probiotiques contenues dans les spécialités considérées comme médicaments dans la prévention des diarrhées aux antibiotiques chez le patient adulte en ambulatoire : une revue systématique de la littérature.

## RÉSUMÉ :

**Contexte :** La diarrhée aux antibiotiques est une complication fréquemment rencontrée par les médecins généralistes et peut avoir de nombreuses conséquences pour les patients mais aussi en termes de santé publique. Pour tenter d'y remédier, certains médecins et pharmaciens préconisent la prise de probiotiques lors d'un traitement par antibiotique. Cependant, il n'existe aucune recommandation officielle et seules trois spécialités sont reconnues comme médicament en France (Lactéol<sup>®</sup>, Lénia<sup>®</sup> et Ultra-Levure<sup>®</sup>). L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'intérêt de l'utilisation des probiotiques contenus dans les spécialités considérées comme médicaments par l'ANSM dans la prévention des diarrhées aux antibiotiques chez le patient adulte en ambulatoire. L'objectif secondaire est de s'assurer de l'innocuité des probiotiques par l'étude des effets indésirables.

**Matériel et méthode :** Afin de réaliser cette revue systématique de la littérature, les bases de données PubMed, Cochrane Library et Embase ont été interrogées à l'aide d'une équation de recherche. Les articles inclus devaient être des essais contrôlés randomisés concernant des patients ambulatoires adultes de moins de 65 ans n'ayant aucune pathologie ou traitement induisant de la diarrhée en dehors des antibiotiques. Les probiotiques étudiés devaient être ceux contenus dans les trois spécialités reconnues comme médicament par l'ANSM et être comparés à un placebo ou aucun traitement. Les articles devaient également avoir étudié l'incidence de la DAA. Le risque de biais des études incluses a été principalement évalué par le score de Jadad. Enfin, les données des articles sélectionnés ont été extraites selon une grille de lecture définie a priori puis les résultats ont été présentés suivant une synthèse narrative analytique.

**Résultats :** Parmi les 979 articles identifiés, huit ont été inclus et analysés, représentant une population de 1507 personnes pour cette revue de la littérature. Six études ont étudié *Saccharomyces boulardii*, et trois études *Lactobacillus Casei Rhamnosus*. Aucune étude n'a étudié *Lactobacillus LB* inactivé. L'indication des antibiotiques étaient principalement l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, une étude concernait le traitement de la tuberculose pulmonaire et une autre administrait des antibiotiques à des adultes sains. Sur les sept études analysées, six concluent à une baisse de l'incidence de la DAA sous probiotique. Peu d'études se sont intéressées aux effets indésirables liés aux probiotiques en eux-mêmes. Cependant, il n'a été relevé aucun événement grave dans l'ensemble de cette revue et l'observance a été globalement optimale dans tous les groupes.

**Discussion et conclusion :** Cette revue présente des limites à prendre en compte pour l'interprétation des résultats notamment un faible nombre d'articles inclus, un biais de publication et le manque d'expérience des deux auteurs. A l'issue de ce travail et à la lecture d'autres revues, il semble utile de prescrire des probiotiques en prévention de la DAA chez les adultes ambulatoires sans pathologie grave sous-jacente. Cependant, la dose optimale de probiotiques demeure largement inconnue, et ce notamment à cause des grandes diversités de doses utilisées dans les études cliniques. De plus, une attention particulière doit être accordée lors de la co-prescription d'antibiotiques et de probiotiques pour s'assurer que la souche probiotique n'est pas également sensible. Enfin, l'utilisation des probiotiques pourrait aussi avoir un intérêt économique.

**Mots clés :** Diarrhée, antibiotiques, probiotiques, *Lactobacillus LB* inactivés, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, médecine générale.