

Année 2023

2023 TOU3 1007

# THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement par

**Clémence ACIEN**

Le 16/03/2023

### Place des probiotiques dans l'ordonnance des médecins généralistes d'Occitanie et du Var

Directrice de thèse : Dr Delphine DAL'ZOTTO-SARTORI

Co-directrice de thèse : Dr Nathalie BOUSSIER

#### JURY :

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC</b>         | <b>Président</b> |
| <b>Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN</b> | <b>Assesseur</b> |
| <b>Madame le Docteur Nathalie BOUSSIER</b>             | <b>Assesseur</b> |
| <b>Madame le Docteur Delphine DAL'ZOTTO-SARTORI</b>    | <b>Assesseur</b> |

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

Professeurs Honoraires

|                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Doyen Honoraire              | M. CHAP Huques               | 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. FUEL 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. MALECAZE 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. BONNEVILLE 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. MOSCOVICI 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 Huques               | 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-SCHVEITZER 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. FORTANIER 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 Huques  
 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. LIBLAU Roland (C.E)         | Immunologie                               |
| M. BERRY Antoine                   | Parasitologie                         | M. MALAVALD 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 BURRA-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)            | Génétique                             | Mme NOURHASHEMI 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-BOUHANICK 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 TREMOLLIÈRES 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.<br>2ème classe   |  | Professeurs Associés  |
|--|--|---|
| M. ABBO Olivier  | Chirurgie infantile                        | <b>Professeur Associé de Médecine Générale</b><br>M. ABITTEBOUL Yves<br>M. BOYER Pierre<br>M. CHICOULAA Bruno<br>Mme IRI-DELAHAYE Motoko<br>M. POUTRAIN Jean-Christophe<br>M. STILLMUNKES André |
| M. AUSSEIL 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                                |   |
| 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            | <b>Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène</b><br>Mme MALAUAUD Sandra   |
| 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. LAIREZ 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 Agnès   | Pharmacologie                              |   |
| M. TACK Ivan   | Physiologie                                |   |
| Mme VAYSSE Charlotte   | Cancérologie                               |   |
| Mme VEZZOSI Delphine   | Endocrinologie                             |   |
| M. YRONDI Antoine  | Psychiatrie                                |   |
| M. YSEBAERT Loïc   | Hématologie                                |   |
| <b>P.U. Médecine générale</b><br>M. MESTHÉ Pierre<br>Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve |  |   |

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique 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 Benoit             | 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 Yolande            | Médecine du travail                  | Mme SABOURDY Frédérique      | Biochimie                                |
| Mme EVRARD Solène               | Histologie, embryologie et cytologie | Mme SAÛNE 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 VIJA 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 au jury

**A Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Recevez ici toute ma considération et l'expression de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN,**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury de thèse. Je tiens également à saluer votre engagement dans la permanence de soins du Comminges. Soyez assuré de ma grande considération et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Nathalie BOUSSIER, Maître de Conférence Associé,**

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de co-diriger cette thèse ; vos précieux conseils m'ont beaucoup aidée. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

**A Madame le Docteur Delphine DAL'ZOTTO-SARTORI,**

Tu m'as accompagnée dès mes premiers pas d'interne et durant ce long parcours qu'est la thèse. Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté sans hésitation d'être la directrice de cette thèse, d'avoir fait la formation universitaire pour être directrice de thèse et de m'avoir guidée jusqu'ici. Merci de m'avoir accueillie au sein de ta famille et de m'avoir soutenue durant ces années. Reçois ici ma profonde reconnaissance.

## Remerciements personnels

### **A mes parents,**

Vous m'avez encouragée à faire ces études et soutenue dans les moments difficiles. Vous m'avez enseigné la persévérance et le travail. Merci d'être là pour moi, je vous aime.

### **A Mathilde,**

Ma super sœurlette qui me connaît par cœur. Merci d'avoir été là quand ça n'allait pas, d'avoir porté tous ces cartons pendant mes nombreux déménagements. A nos longues conversations, à notre lien indestructible, à nous.

### **A Vincent,**

Mon petit frère, plus si petit que ça ! Merci pour ta participation et tes conseils.

### **A Constant,**

Merci pour ton oreille attentive pendant toutes ces heures et ton avis toujours juste, et merci encore pour les déménagements. Prend soin de ma sœur, je compte sur toi.

### **A Papi,**

Merci pour ton enseignement, tes histoires « quand j'étais petit... » et tes chansons.

### **A mes grands-parents déjà partis,**

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour les souvenirs que vous m'avez laissés. J'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes.

### **A Adèle,**

Heureusement que je suis venue à Toulouse et que je t'ai rencontrée ! Merci pour tes relectures et tes conseils. A notre amitié, qu'elle soit éternelle.

**A toutes les personnes que j'ai rencontrées**, celles qui étaient là au début, celles que j'ai croisées durant mon parcours, merci de m'avoir fait évoluer et grandir, merci pour les moments partagés.

## Citation

« Le personnage que nous sommes, c'est un jardin, et notre volonté le cultive »

William Shakespeare, Hamlet

« Vis comme si tu devais mourir demain. Apprends comme si tu devais vivre toujours »

Gandhi

## Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| Liste des tableaux et des figures.....  | 3         |
| Liste des abréviations.....   | 4         |
| <b>I. Introduction .....</b>  | <b>5</b>  |
| 1. Historique.....  | 5         |
| 2. Les différents microbiotes .....   | 6         |
| 2.1. Microbiote intestinal.....   | 7         |
| 2.2. Microbiote ORL.....  | 8         |
| 2.3. Microbiote pulmonaire.....   | 9         |
| 2.4. Microbiote dermatologique.....   | 9         |
| 2.5. Microbiote uro-génital.....  | 10        |
| 3. Probiotiques, définition et actions.....   | 10        |
| 4. Pathologies et moments de vie mis en jeu : une liste non exhaustive de l'intérêt du microbiote ..... | 12        |
| Microbiote et désordres métaboliques.....   | 12        |
| Microbiote et maladies des voies urinaires .....  | 13        |
| Microbiote et cancer.....   | 13        |
| Microbiote et pathologies neuropsychiatriques.....  | 13        |
| Microbiote et pédiatrie.....  | 14        |
| Microbiote et COVID.....  | 14        |
| 5. Objectif principal de l'étude.....   | 15        |
| 6. Objectif secondaire de l'étude.....  | 15        |
| <b>II. Matériel et méthode .....</b>  | <b>16</b> |
| 1. Méthode de recueil .....   | 16        |
| 2. Éthique .....  | 17        |
| 3. Pré-test.....  | 17        |
| 4. Diffusion du questionnaire et population étudiée.....  | 17        |
| 5. Analyse statistique.....   | 17        |
| <b>III. Résultats .....</b>   | <b>18</b> |
| 1. Les prescripteurs .....  | 18        |
| 2. La prescription .....  | 20        |
| 3. La non-prescription.....   | 24        |
| <b>IV. Discussion.....</b>  | <b>28</b> |
| 1. Résultat principal.....  | 28        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2. Résultats secondaires</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>3. Forces</b> .....  | <b>31</b> |
| <b>4. Faiblesses</b> .....  | <b>32</b> |
| <b>5. Hypothèses et perspectives de recherche</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>V. Conclusion</b> .....  | <b>34</b> |
| <b>Références bibliographiques</b> .....  | <b>35</b> |
| <b>Annexes</b> .....  | <b>39</b> |
| <b>Annexe 1 : Questionnaire</b> .....   | <b>39</b> |
| <b>Annexe 2 : Ensemble des motifs justifiant une prescription de probiotique par les<br/>    médecins généralistes interrogés</b> ..... | <b>43</b> |
| <b>Annexe 3 : Ensemble des probiotiques prescrit par les médecins généralistes dans cette<br/>    thèse</b> .....                       | <b>46</b> |
| <b>Annexe 4 : Résultats des différentes thèses de médecine générale portant sur les<br/>    probiotiques</b> .....                      | <b>48</b> |

## Liste des tableaux et des figures

- Figure 1 : Microbial niches and their environmental characteristics across the human body (Niches microbiennes du corps humain et leurs caractéristiques environnementales)
- Figure 2 : Répartition en fonction de l'âge des hommes et des femmes médecins ayant répondu au questionnaire
- Figure 3 : Répartition des réponses au questionnaire
- Figure 4 : Fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés en fonction de l'âge et fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés chez la femme enceinte (n=280)
- Figure 5 : Type de prescription des probiotiques
- Tableau 1 : Motifs justifiant la prescription de probiotiques
- Tableau 2 : Probiotiques prescrits
- Figure 6 : Source du choix des probiotiques prescrits
- Tableau 3 : Raisons pour lesquelles le médecin prescrit peu ou pas du tout de probiotiques
- Figure 7 : Solutions pour prescrire plus de probiotiques
- Tableau 4 : Croisement des raisons de faible prescription des probiotiques avec le fait de prescrire ou pas

## Liste des abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMUR : Académie du Microbiote URogénital

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPCO : Bronchopathie Chronique Obstructive

DAA : Diarrhée Associée aux Antibiotiques

DUMG : Département Universitaire de Médecine Générale

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FAO: Food and Agriculture Organization

ISAPP: International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease : stéatose hépatique non alcoolique

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis : stéato-hépatite non alcoolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-laryngée

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SMR : Service Médical Rendu

UFC : Unité Formant une Colonie

## I. Introduction

Les différents microbiotes du corps humain et leurs potentiels rôles dans des pathologies intéressent les chercheurs mais aussi la population générale ; notamment une population qui veut vivre en meilleure santé, avec moins de maladies, moins de désagréments quotidiens, une population qui veut mieux vivre. Pour cela, cette population effectue des recherches et tente de se soigner par elle-même avec des méthodes « plus douces » (1). Les probiotiques sont des produits que se sont appropriés les patients, les pharmaciens et internet, mais peut être qu'ils n'ont pas encore convaincu les médecins.

S'il existe de nombreuses thèses de pharmacie sur les probiotiques, peu de futurs docteurs en médecine on fait ce choix, cependant on voit chaque année de nouvelles thèses de médecine générale portant sur le sujet, ce qui montre l'intérêt croissant pour les probiotiques en médecine générale (2–16).

### 1. Historique

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons) commensaux qui vivent dans un environnement spécifique. Ce terme nous vient du grec ancien "Micro" (μικρος, petit), et le terme "biote" (βιοτα ensemble des organismes vivants d'un écosystème dans une zone particulière)(17) .

Il existe différents microbiotes au sein de l'organisme.

Quelques dates :

En **1857** Pasteur décrit la fermentation alcoolique et lactique en lien avec la présence d'un monde vivant microscopique.

En **1892** Albert Doderlein découvre les lactobacilles vaginaux.

En **1899** Henry Tissier fait la découverte de *Bacillus bifidus communis*, des bactéries en forme de Y (bifides) présentes dans les selles des nourrissons allaités exclusivement. Ces bactéries sont en quantité plus restreinte chez les nourrissons atteints de diarrhée. Il émet l'hypothèse sur l'administration de ces bactéries pour rétablir un équilibre bactérien au niveau du système digestif.

En **1908** Eli Metchnikoff émet l'hypothèse que les bactéries présentes dans le lait fermenté, notamment le yaourt bulgare, seraient à l'origine d'une augmentation de la durée de vie des personnes qui en consomment régulièrement.

En **1917** Alfred Nissle découvre *Escherishia coli* Nissle 1917 dans des selles de soldats n'ayant pas attrapé la diarrhée à Shigella.

En **1920** Henri Boulard découvre *Saccharomyces boulardii* lors d'utilisation d'infusion de peau de litchii et de mangoustan contre le choléra.

En **1954** Ferdinand Vergin introduit le terme probiotique dans son écrit « Anti-und Probiotika ».

En **1965** le terme probiotique est créé par les chercheurs Lilly et Stillwell.

En **1989** Roy Fuller définit les probiotiques comme « des compléments nutritionnels vivants qui apportent un bénéfice à l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal ».

En **1992** Havenaar et Huis in't Velt définissent les probiotiques comme une « culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, appliqués à l'animal ou à l'Homme, ont un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la microflore indigène ».

En **1995** Gibson et Roberfroid ont introduit la notion de prébiotiques « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective, au niveau du côlon, la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte ».

En **2001** l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne la définition actuelle : « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (2,5,6,18) .

## **2. Les différents microbiotes**

Le microbiote intestinal est le plus connu mais ce n'est pas le seul microbiote du corps humain. Il existe un microbiote au niveau de la région oto-rhino-laryngée (ORL), au niveau de la peau, des poumons, de l'appareil urinaire ainsi qu'au niveau de la sphère génitale avec chacun ses spécificités comme le montre la figure 1 Microbial niches and their environmental characteristics across the human body (Niches microbiennes du corps humain et leurs caractéristiques environnementales). Il existe un microbiote propre au fœtus dès la vie in-utero. Ce microbiote s'enrichi à la naissance selon le mode d'accouchement et se développe jusqu'à l'âge de 2 ans où il se stabilise (19).

The National Institutes of Health Human Microbiome Project a été un gros projet entre 2007 et 2017 avec pour but de caractériser et répertorier l'ensemble du microbiome, c'est-à-dire le génome du microbiote chez une personne saine, du nez, de la bouche, de la peau, du tube digestif et du vagin. Une seconde partie de l'étude a consisté à étudier le microbiome du vagin lors de la grossesse,

du tube digestif en cas de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et en situation de pré-diabète (20).

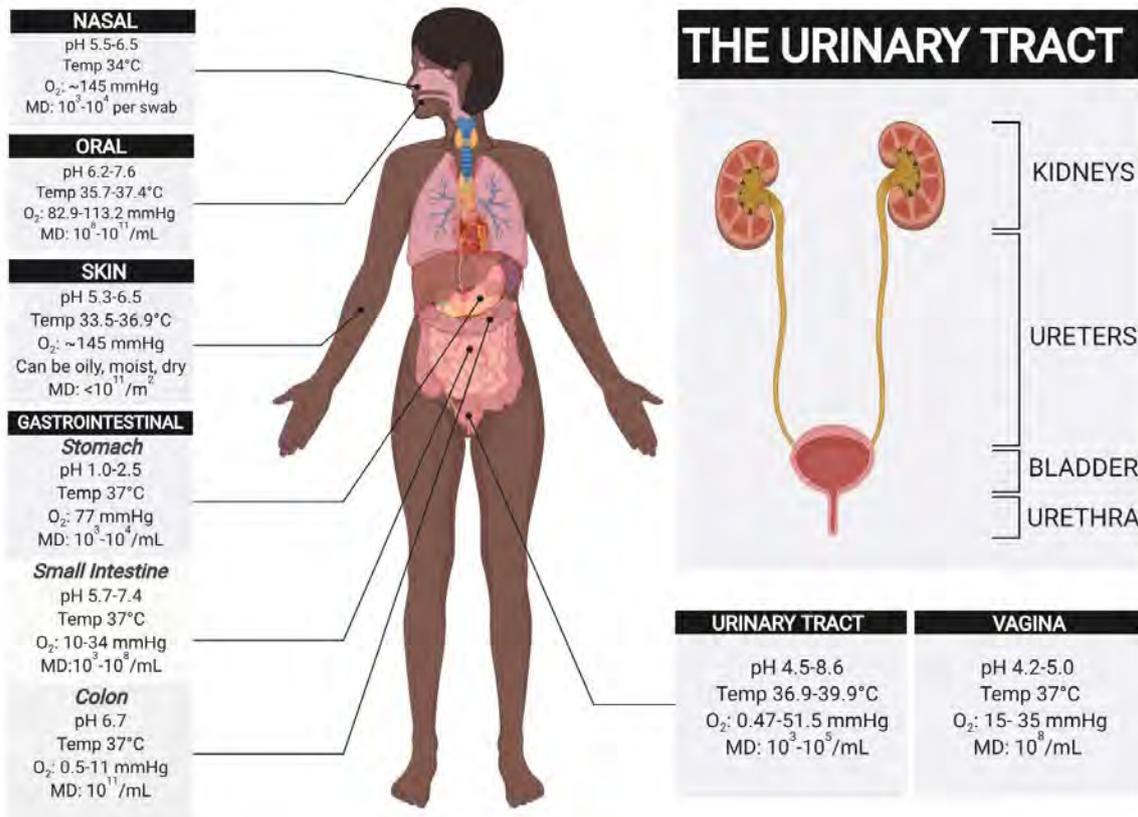


Figure 1 : Microbial niches and their environmental characteristics across the human body (Niches microbiennes du corps humain et leurs caractéristiques environnementales) (21)

Temp : température, O<sub>2</sub> : pression d'oxygène, MD : densité microbienne

## 2.1. Microbiote intestinal

Sûrement le plus connu et le plus important avec 10<sup>12</sup> à 10<sup>14</sup> micro-organismes, d'un poids de deux kilogrammes, soit plus que notre cerveau, le microbiote intestinal est celui qui regroupe le plus d'espèces différentes. Plus de 500 espèces bactériennes composent le microbiote intestinal avec 5 phyla bactériens prédominants : *Firmicutes*, *Actinobactéries*, *Bacteroidetes*, *Protéobactéries*, *Verrucomicrobia*. Parmi les espèces fongiques, le genre *Candida*, *Malassezia* et *Saccharomyces cerevisiae* sont des espèces commensales du tube digestif. Il existe aussi des virus et des parasites. (22).

Le microbiote intestinal joue plusieurs rôles, notamment

- Rôle de barrière contre les micro-organismes pathogènes par le biais d'une occupation de site et la sécrétion de substances antimicrobiennes (bactériocines, peroxyde d'hydrogène)
- Rôle dans la digestion des aliments par la production d'enzymes digestives
- Rôle dans la synthèse de facteurs vitaminiques, la synthèse d'acides aminés
- Rôle dans le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides
- Rôle dans l'immunité innée et l'immunité adaptative
- Rôle neurologique grâce à l'axe intestin-cerveau (13,14,23)

Les conséquences d'une dysbiose intestinale peuvent être :

- Leaky gut syndrom = syndrome de l'intestin perméable : les jonctions serrées entre les cellules épithéliales s'ouvrent laissant ainsi passer les molécules (favorisant des réactions inflammatoires et allergiques) et micro-organismes (translocation bactérienne). Les causes possibles sont une ischémie intestinale due à un effort physique intense et prolongé, une longue période de jeûne, une immaturité intestinale ou encore une dysbiose car certaines bactéries augmentent la perméabilité intestinale alors que d'autres la diminuent.
- Pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle = SIBO (Small Intestine Bacterial Overgrowth) : les bactéries coliques se retrouvent au niveau de l'intestin grêle.
- Augmentation des bactéries saccharolytiques dû à un régime riche en fibres et glucides : provoque des douleurs de la fosse iliaque droite accompagnées de ballonnements et gaz.
- Augmentation des bactéries protéolytiques due à un régime riche en protéines : provoque des douleurs du côlon gauche et des gaz malodorants (4,22).

## **2.2.Microbiote ORL**

La bouche est constituée de  $10^8$  à  $10^9$  unités formant une colonie (UFC) /ml (22). Le microbiote de la cavité buccale est considéré comme le deuxième microbiote le plus complexe du corps humain, après celui du côlon. Il est constitué d'environ 700 espèces différentes. Pour le moment il n'existe pas de recommandations pour l'utilisation des probiotiques dans la prévention des caries et plus d'études sont nécessaires (24,25).

Au niveau du nez, le microbiote est constitué de 3 phyla prédominants : *Actinobactéries*, *Firmicutes* et *Protéobactéries*. Il existe 4 genres prédominants : *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* et *Moraxella* (26). Il semble exister un lien entre les otites moyennes, la rhinite chronique allergique, la grippe, la bronchiolite, l'asthme et une modification du microbiote nasal ; mais les études ne sont pas réalisées à grande échelle, avec des résultats hétérogènes et dans des conditions qui ne sont pas similaires (27–29).

### 2.3. Microbiote pulmonaire

Il existe un microbiote pulmonaire au niveau des voies aériennes supérieures et aussi au niveau des voies pulmonaires inférieures contrairement à ce qui avait pu être dit auparavant. Le microbiote des nouveau-nés à terme est identique à celui des adultes contrairement au microbiote des nouveau-nés prématurés qui est influencé par le mode d'accouchement (30).

Le microbiote pulmonaire n'est pas stérile puisqu'on observe  $10^3$  à  $10^5$  bactéries par gramme de tissu pulmonaire. Ces bactéries sont majoritairement du genre *Prevotella*, *Streptococcus* et *Veillonella*. Parmi les champignons *Ascomycetes* et *Basidiomycetes* sont les plus représentés, suivis de *Candida* et *Saccharomyces*. Pour ce qui est des virus on trouve surtout des *Anellovirus*. La particularité du microbiote pulmonaire est de devoir s'adapter à un flux d'oxygène, une température variable et un accès aux nutriments limité (31–33). Il existe un axe intestin-cerveau ainsi qu'un axe intestin-poumons (34,35).

Les patients asthmatiques, atteints de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) ou atteints de cancer pulmonaire présentent un microbiote pulmonaire différents des individus sains (32,36).

### 2.4. Microbiote dermatologique

Le microbiote cutané possède  $10^6$  micro-organismes dont 500 espèces différentes. C'est le 3<sup>ème</sup> microbiote le plus important en termes de quantité, après le tube digestif et la sphère buccale. Il est davantage riche en champignons et virus et sa composition est moins stable du fait des agressions extérieures et intérieures permanentes (10). On distingue 4 principaux phylums que sont *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*. Trois genres bactériens sont présents principalement : *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus*. Un élément fongique est souvent retrouvé : *Malassezia* (37).

### 2.5. Microbiote uro-génital

Considérés comme stériles pendant des années, les recherches ont montré qu'il existe un microbiote propre à l'utérus, au liquide amniotique et au placenta (19).

Les sécrétions vaginales contiennent  $10^5$  à  $10^8$  bactéries par gramme de façon physiologique. Il s'agit principalement de lactobacilles qui possèdent plusieurs mécanismes de défense (6).

Le microbiote urinaire lui aussi a longtemps été considéré stérile (38). En effet, plus de 100 espèces différentes et 50 genres ont été identifiés dans les voies urinaires. Le microbiote urinaire varie entre hommes et femmes ; il n'est pour le moment pas caractérisé de façon certaine. Toutefois il apparaît 5 phyla prédominants : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactéries*, *Fusobactéries*, *Protéobactéries*, et plusieurs genres tels que *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* (21,39,40).

### 3. Probiotiques, définition et actions

En 2002 la consultation mixte d'experts FAO (Food and Agriculture Organization) /OMS a recommandé que les probiotiques doivent être identifiés par combinaison de méthodes phénotypiques et génotypiques puis nommés grâce au Code international de Nomenclature (genre, espèce, sous-espèce). Le nom de la souche doit aussi être ajouté car les effets des probiotiques sont souche-dépendants (18).

L'appellation probiotique était encadrée jusqu'en 2010 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Le produit devait correspondre aux critères suivants :

- Micro-organisme vivant jusqu'à la date de péremption
- Micro-organisme résistant à l'acidité gastrique et sels biliaires
- Micro-organisme en quantité suffisante
- Micro-organisme classé selon genre/espèce/souche
- Micro-organisme ne présentant pas de risque pour l'hôte et l'environnement
- Micro-organisme présentant un effet bénéfique pour l'hôte (6)

Ces critères ont été repris par la commission du Codex Alimentarius qui s'est déroulé en novembre 2018, l'objectif étant d'harmoniser l'utilisation des probiotiques (41).

Il s'agit d'un marché en plein essor qui représentait 222 millions d'euros en France en 2019 (42) avec un marché global qui devrait atteindre les 1,3 milliards de dollars en 2026 et 10 milliards de dollars en 2030 (43).

Les effets indésirables connus sont des cas de fongémies avec décès à *Saccharomyces boulardii* chez des patients porteurs d'une voie veineuse centrale et des infections non mortelles à *Lactobacillus rhamnosus*. Il a été rapporté un cas de bactériémie à bifidobactérie chez un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel et un cas de mucormycose chez un prématuré traité par probiotique mixte. Une étude a également décrit une augmentation du taux de décès de patients présentant une pancréatite sévère traités par probiotiques.

Des effets secondaires des probiotiques par voie vaginale ont été rapportés pour 2 patientes : œdème et érythème vulvo-vaginal, brûlures vaginales.

D'autres effets indésirables hypothétiques sont suspectés suite aux effets connus du microbiote tels que des effets métaboliques délétères, un déséquilibre de la réponse immunitaire ou encore un transfert de gènes mais ils n'ont jamais été mis en évidence pour le moment (2,6,10).

Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation des lactobacilles, bifidobactéries et *Saccharomyces boulardii* chez les prématurés (18).

Les prébiotiques sont des oligosaccharides non digestibles permettant le développement des bactéries tels que les fructanes, lactulose, oligosides de soja, amidons résistants (2,22).

Les symbiotiques sont une association de probiotique et de prébiotique. (2)

Une nouvelle entité existe aussi, les postbiotiques. La définition donnée par The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) est « une préparation de microorganismes inanimés et/ou de leurs composants conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte » (44).

L'utilisation des postbiotiques semble plus sûre chez des patients immunodéprimés mais le mécanisme d'action reste encore flou (34).

#### **4. Pathologies et moments de vie mis en jeu : une liste non exhaustive de l'intérêt du microbiote**

En France, il n'existe pas de recommandation sur l'utilisation des probiotiques à ce jour.

Si l'utilisation des probiotiques en 2<sup>ème</sup> intention dans le syndrome de l'intestin irritable (SII) était recommandée jusqu'alors (45,46), ce n'est plus le cas dans la synthèse des nouvelles recommandations de 2022 de l'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (47).

Il existe néanmoins des recommandations de la World Gastroenterology Organisation et de l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (48,49). Début 2022, 2000 essais cliniques étaient en cours et un produit en phase 3 qui conduirait à un produit français disponible à partir de 2025 (50).

#### **Microbiote et désordres métaboliques**

La stéatose hépatique non alcoolique est la pathologie chronique hépatique la plus répandue à travers le monde. Elle est causée par une modification du mode de vie avec une augmentation de l'obésité, des dyslipidémies, du diabète de type II et du syndrome métabolique. Elle peut s'aggraver et donner une stéato-hépatite non alcoolique (Non-alcoholic steatohepatitis NASH) qui elle-même peut conduire au développement de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose. Or la dysbiose intestinale a un impact sur le foie et le tissu adipeux.

La dysbiose intestinale entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale favorisant l'absorption des lipides, le foie est davantage exposé à des toxines ce qui crée de l'inflammation et conduit à une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD - non alcoholic fatty liver disease) puis à la NASH (19).

Des effets bénéfiques des probiotiques sur des paramètres sanguins ont été observés in vivo chez l'homme : augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de l'insulino-résistance, diminution de l'hyperglycémie, diminution de la ghréline, diminution du cortisol, diminution du TNF-alpha, diminution de l'hémoglobine glyquée.

Plusieurs études chez des patients diabétiques, ont montré une amélioration du contrôle glycémique après la prise de probiotiques pendant plusieurs semaines. Cependant certaines études ont aussi montré qu'il n'y avait pas d'amélioration significative. Chaque individu ne répond pas de la même façon à la prise de probiotiques, en fonction du microbiote intestinal déjà installé.

Chez l'animal, la prise de certaines souches de probiotiques entraîne une augmentation de production de GLP-1 ce qui pourrait être une piste de traitement pour améliorer l'obésité et le diabète de type 2 (51).

### **Microbiote et maladies des voies urinaires**

L'infection urinaire touche plus de 150 millions de personnes par an et la modulation du microbiote urinaire pourrait être une nouvelle piste pour éviter cette pathologie (21). Une méta-analyse avec 600 patients a montré un effet préventif de *Lactobacillus* par voie vaginale ou orale contre les infections urinaires récidivantes (40).

Le microbiote urinaire aurait aussi un impact sur la formation des calculs rénaux. Une étude indienne montre que l'administration de *Oxalobacter formigenes* diminue l'hyperoxaliurie.

Un avenir semble aussi intéressant dans le traitement du cancer de la vessie avec le remplacement de l'utilisation du Bacillus Calmette-Guérin par une souche de *Lactobacillus casei* (40).

### **Microbiote et cancer**

La dysbiose intestinale favorise la formation de biofilms, la production de métabolites toxiques et la dégradation de l'ADN des cellules épithéliales intestinales et par conséquent une possible oncogénèse.

Le microbiote intestinal a également un impact sur les traitements et la réponse d'un individu à l'immunothérapie. Une flore plus diversifiée est corrélée à une meilleure efficacité de l'immunothérapie.

Plusieurs souches ont été étudiées en laboratoire dans le cadre du cancer colorectal, mélanome, cancer du sein, carcinome hépatocellulaire sur des modèles murins ou humains. Différents effets sont observés, tels que la diminution de la néo-angiogenèse, l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses, la diminution de l'inflammation (52,53).

### **Microbiote et pathologies neuropsychiatriques**

Il existe des recherches sur le lien entre le microbiote intestinal et certains troubles psychiques tels que le stress, la bipolarité, la dépression, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore l'autisme.

Il y a un projet en France « Projet Autisme et Microbiote » pour étudier le lien entre le microbiote intestinal et l'autisme et essayer de proposer un traitement préventif et curatif des symptômes du trouble du spectre autistique. Une étude sur des souris a montré que le transfert du microbiote intestinal d'enfants autistes à des souris germ-free leur confère les symptômes des patients autistes. Une autre étude a montré que le transfert de microbiote d'enfants sains à des enfants autistes pendant 2 ans a permis de réduire voire de faire disparaître les symptômes (54).

Dans le cadre du syndrome anxio-dépressif on constate un microbiote altéré en quantité et en qualité. Une étude chez des rats a montré que la transplantation d'un microbiote intestinal d'un patient dépressif à un rat dépourvu de microbiote engendre chez le rat un comportement dépressif. Cette idée de l'impact du microbiote intestinal sur la dépression a déjà été évoquée en 1910 par Hubert J. Norman et Georges Porter Philipps qui ont observé que la prise de lactobacilles améliorait les symptômes de la dépression (55).

Le microbiote intestinal ne serait pas le seul en lien avec des pathologies neurologiques. En effet on sait qu'il existe un lien entre le tabac, les infections pulmonaires et la sclérose en plaque. Une étude a montré sur un modèle murin qu'il existait une communication entre le microbiote pulmonaire et la microglie à l'origine d'une modulation du système central (en ayant pris soin d'écarter l'impact du microbiote intestinal) (56).

### **Microbiote et pédiatrie**

Plusieurs études montrent que l'utilisation de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 diminuerait les coliques chez les nourrissons et serait en faveur d'une augmentation de la fréquence des selles en cas de constipation chez le nourrisson. Toutefois les études ne sont pas suffisantes pour recommander son utilisation.

Selon l'ESPGHAN les souches de *Lactobacillus rhamnosus* GC, *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 peuvent être utilisées dans le cadre des gastroentérites aiguës du nourrisson et de l'enfant pour diminuer la durée et la gravité de la diarrhée (18).

### **Microbiote et COVID**

Il a été soumis l'hypothèse que le déséquilibre de la flore pulmonaire pouvait prédire la sévérité d'une infection par la COVID19, notamment la présence abondante de *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* et *Clostridium hatewayi* (32,35).

Plusieurs études ont été réalisées avec des patients infectés par la COVID-19 et l'utilisation des probiotiques. Il existerait une réduction du temps de diarrhée, de l'asthénie, une diminution du risque de pathologie pulmonaire surajoutée (34,35,57).

Il s'agit ici d'une infime partie des recherches sur l'impact et les utilisations possibles des différents microbiotes du corps humain. Beaucoup de mécanismes restent à élucider. Toutes ces découvertes, ces multiples possibilités de prévention et de traitement nous interrogent sur l'utilisation actuelle des probiotiques et les modalités de prescription par les médecins généralistes.

## **5. Objectif principal de l'étude**

L'objectif principal de cette thèse est d'observer la fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes et leur nature.

## **6. Objectif secondaire de l'étude**

L'objectif secondaire est d'identifier les freins à leur prescription par les médecins généralistes s'il en existe.

## II. Matériel et méthode

### 1. Méthode de recueil

Nous avons décidé de réaliser une enquête épidémiologique observationnelle descriptive à l'aide d'un questionnaire auto-administré (Annexe 1). Celui-ci ayant pour but de déterminer la part de médecins généralistes prescrivant des probiotiques, le type de probiotiques prescrit et les situations amenant ce type de prescription, ainsi que les raisons de non-prescription dans le cas des médecins n'en prescrivant pas.

Un court texte explicatif précédait ce questionnaire afin de décrire aux médecins l'objectif de l'étude, les encourager à répondre le plus honnêtement possible, leur assurer la préservation de leur anonymat et leur proposer un retour de résultats. Le nom de l'investigateur et son statut étaient également mentionnés.

Le questionnaire, créé sur Google Forms (58) et retranscrit en version papier, comptait 14 items à choix simple ou multiple.

Ces 14 items portaient sur :

- Le sexe
- L'âge
- Le type de population reçue au cabinet
- Le département d'exercice
- La prescription ou non de probiotiques
- L'âge de la population pour laquelle est prescrit des probiotiques
- La fréquence de prescription
- L'utilisation en préventif ou en curatif des probiotiques
- Les situations de prescription des probiotiques
- Les 3 principales pathologies pour lesquelles sont prescrits des probiotiques
- Les 3 probiotiques le plus souvent prescrits
- La méthode de choix des probiotiques
- La raison d'une non-prescription ou faible prescription
- Les solutions pour prescrire davantage de probiotiques

## **2. Éthique**

Les médecins étaient informés de façon claire, loyale et appropriée des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies. Étant donné qu'il s'agissait d'une enquête sur les pratiques des médecins généralistes, cette étude était considérée comme hors loi Jardé et ne nécessitait pas d'avis de comité de protection des personnes.

## **3. Pré-test**

Avant de diffuser ce questionnaire, nous l'avons fait lire et remplir par une population test de 10 médecins généralistes neutres afin de vérifier la conception des questions, l'adaptation des modalités de réponses et l'absence d'oublis éventuels.

## **4. Diffusion du questionnaire et population étudiée**

Ce questionnaire a été diffusé par mail directement après appel des médecins ou par l'intermédiaire des Conseils de l'Ordre des Médecins de chaque département, par courrier avec enveloppe de retour timbrée et affranchie et par le réseau social Facebook.

La population visée et étudiée était les Médecins Généralistes d'Occitanie et du Var, la première thèse de médecine générale sur les probiotiques ayant été réalisée à Toulon. Les critères de non-inclusion étaient : les autres spécialités médicales, les médecins à la retraite.

## **5. Analyse statistique**

Dans le cadre d'une étude descriptive, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas indispensable. Les réponses obtenues ont été retranscrites et codées dans un tableur grâce au logiciel Microsoft Excel version 2210. Les analyses ont été effectuées grâce au logiciel libre R version 4.2.2. Nous avons utilisé les documents présents sur le site du Département Universitaire de Médecine Générale (DUMG) pour nous aider à réaliser les analyses statistiques. L'ensemble des caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion, tout comme les variables d'intérêt ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Nous avons croisé les variables et les avons présentées dans des tableaux de contingence. Nous avons également fait des tests d'indépendance afin de voir si, en plus des chiffres montrés dans les tableaux, il existe un lien significatif entre les deux variables croisées. Dans notre étude nous avons utilisé le test du Chi-deux comme test d'indépendance. La p-value retenue était de 0,05.

### III. Résultats

Nous avons obtenu 349 réponses sur 2 433 médecins généralistes interrogés, soit un taux de réponse de 14% sur une durée de recueil de 7 mois.

#### 1. Les prescripteurs

On observe que 57% des personnes ayant répondu au questionnaire sont des femmes (n=200) et 43% sont des hommes (n=149). La figure 2 montre la répartition des hommes et des femmes médecins ayant répondu au questionnaire en fonction de l'âge. La tranche d'âge la plus représentative est celle des 31-40 ans, soit 33% des réponses (n=115) puis celle de 61-70 ans soit 22% des réponses (n=76), 19% des médecins interrogés avaient entre 41 et 50 ans (n=66), 18% avaient entre 51 et 60 ans (n=64), 6% avaient entre 20 et 30 ans (n=22) et seulement 2% avaient 71 ans ou plus (n=6).

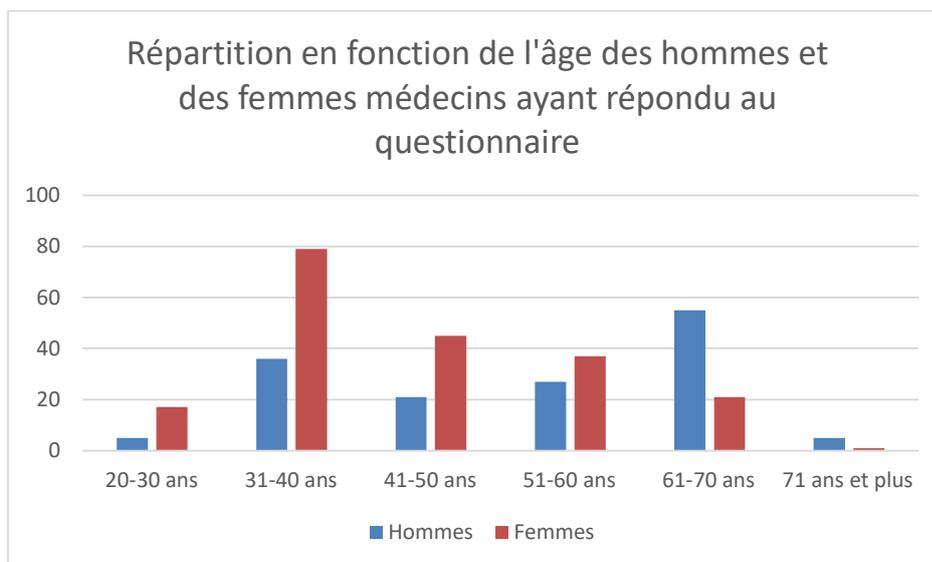


Figure 2 : Répartition en fonction de l'âge des hommes et des femmes médecins ayant répondu au questionnaire

Le questionnaire a été diffusé sur l'ensemble du territoire de l'Occitanie et du Var. La figure 3 montre une carte de la répartition des réponses au questionnaire. Deux des quatorze départements n'ont pas pu être interrogés (le Gard et la Lozère). Le nombre le plus important de réponse vient de l'Hérault, soit 19% des réponses (n=65), puis le Gers et le Lot chacun représentant 11% des réponses (respectivement n=38 et n=37), l'Ariège représente 10% des réponses (n=35), le Tarn-et-

Garonne représente 9% des réponses (n=32), le Tarn et les Pyrénées Orientales représentent chacun 8% des réponses ( n=29 et n=28), le Var, la Haute-Garonne et l'Aveyron représentent chacun 6% des réponses (respectivement n= 21, n=20 et n=22), enfin l'Aude représente 5% des réponses (n=19) et les Hautes-Pyrénées 1% des réponses (n=3).

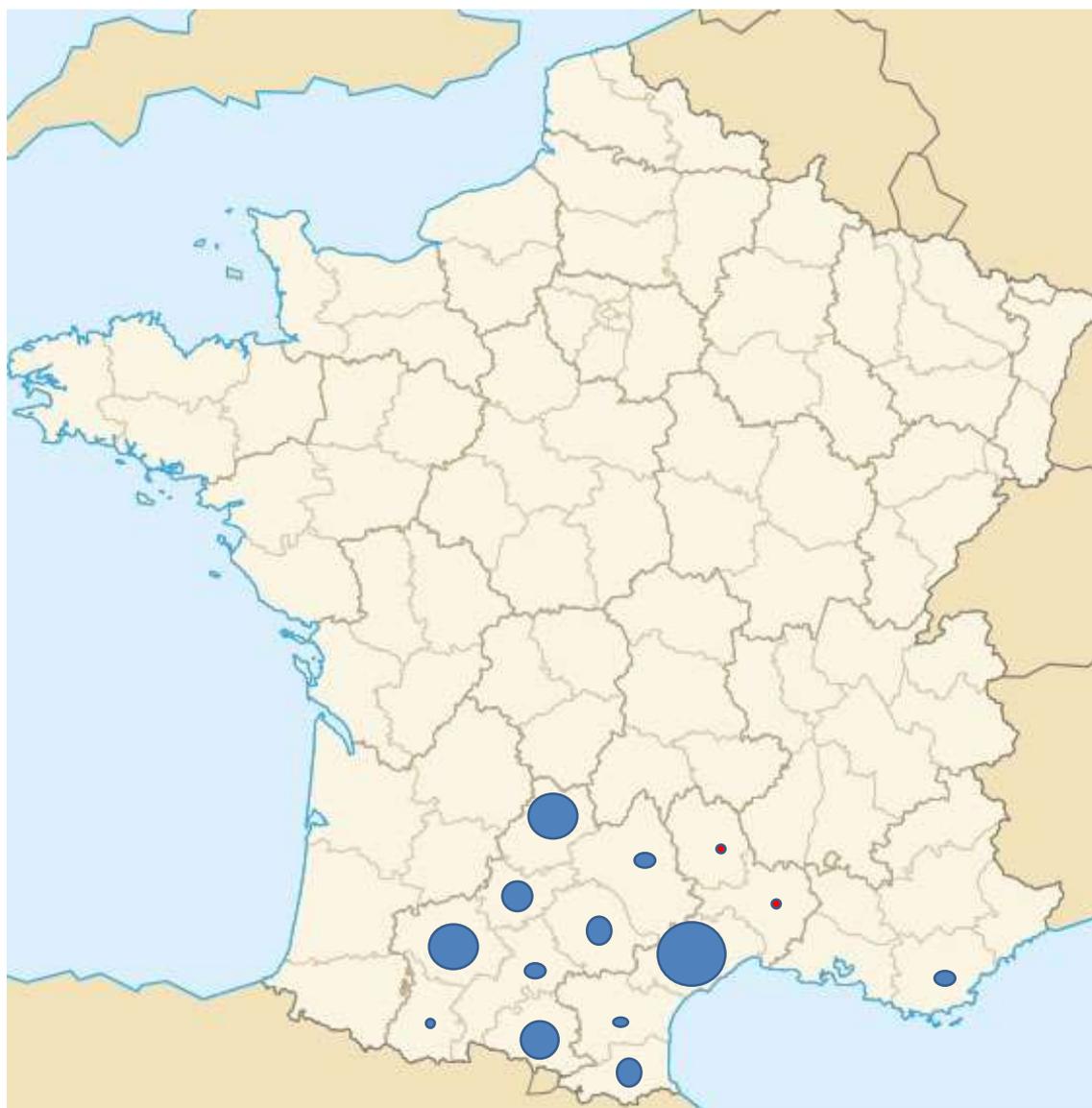


Figure 3 : Répartition des réponses au questionnaire

La population reçue au cabinet est majoritairement mixte et représente 53 % des réponses (n=185). La population urbaine représente 29% des réponses (n=108) et la population rurale représente 18% des réponses (n=62).

## 2. La prescription

Deux-centre-quatre-vingts médecins ont répondu prescrire des probiotiques soit 80% de l'échantillon. Soixante-neuf médecins n'en prescrivaient pas, soit 20% de l'échantillon.

Un médecin a répondu ne pas prescrire de probiotiques mais les conseille aux patients. Nous compterons ce médecin comme prescripteur, soit un total de 281 médecins.

Parmi les médecins qui prescrivent des probiotiques, 27% en prescrivent plusieurs fois par semaine (n=93), 25% en prescrivent une fois par semaine (n=87), 13% en prescrivent une fois par mois (n=44) et 13% en prescrivent plusieurs fois dans l'année (n=45). Trois pour cent des médecins n'ont pas répondu à la question ou ont donné une réponse n'étant pas inscrite sur le questionnaire (n=12).

Nous avons demandé aux médecins pour quelles tranches d'âge de patients ils prescrivaient des probiotiques ainsi que leur prescription dans le cas de la femme enceinte. La figure 4 montre la fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés en fonction de l'âge et fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés chez la femme enceinte

Chez le nourrisson de 0 à 3 ans, 57 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (20%), 115 en prescrivent rarement (41%), 77 en prescrivent régulièrement (28%), 14 en prescrivent souvent (5%) et nous avons 6% de données manquantes.

Chez l'enfant de 4 à 16 ans, 38 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (14%), 171 en prescrivent rarement (61%), 51 en prescrivent régulièrement (18%), 5 en prescrivent souvent (2%) et nous avons 5% de données manquantes.

Chez le jeune adulte de 17 à 30 ans, 8 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (3%), 166 en prescrivent rarement (59%), 88 en prescrivent régulièrement (31%), 10 en prescrivent souvent (4%) et nous avons 3% de données manquantes.

Chez l'adulte entre 31 et 65 ans, 3 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (1%), 105 en prescrivent rarement (37%), 143 en prescrivent régulièrement (51%), 27 en prescrivent souvent (10%) et nous avons 1% de données manquantes.

Chez l'adulte un peu plus âgé entre 66 ans et plus, 5 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (2%), 115 en prescrivent rarement (41%), 125 en prescrivent régulièrement (45%), 31 en prescrivent souvent (11%) et nous avons 1% de données manquantes.

Chez la femme enceinte, 118 médecins ne prescrivent jamais de probiotiques (42%), 105 en prescrivent rarement (38%), 34 médecins en prescrivent régulièrement (12%), 9 en prescrivent souvent (3%) et nous avons 5% de données manquantes.

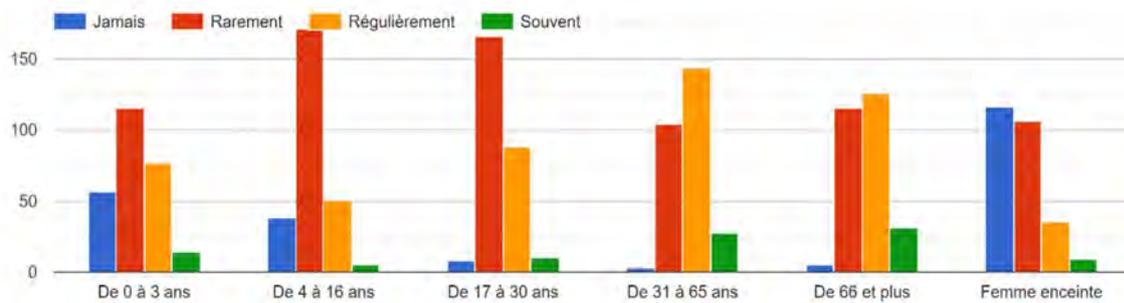


Figure 4 : Fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés en fonction de l'âge et fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés chez la femme enceinte (n=280)

Les médecins généralistes ont été interrogés sur leur utilisation des probiotiques. La figure 5 montre le type de prescription des probiotiques par les médecins généralistes interrogés : curatif, préventif ou les deux. La majorité des médecins, soit 74% de l'échantillon, prescrivent des probiotiques à visée préventive et curative (n=209). Pour 16% des médecins (n=46), la prescription des probiotiques ne se fait qu'à visée curative et pour 9 % des médecins généralistes (n=24), la prescription ne se fait qu'à visée préventive. Un pour cent des médecins n'ont pas répondu à cette question.

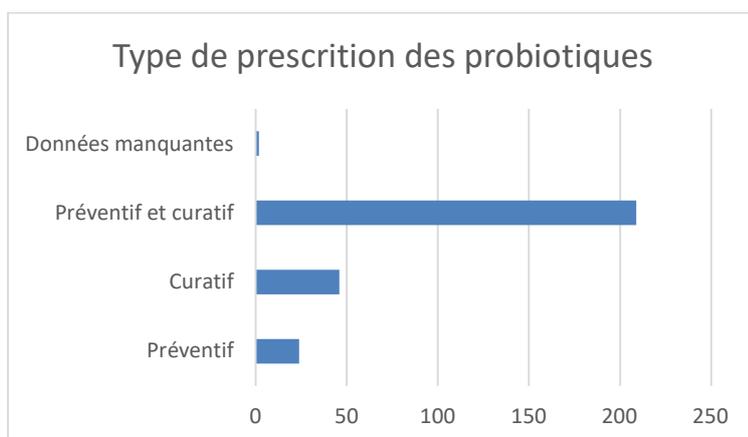


Figure 5 : Type de prescription des probiotiques

Nous avons questionné les médecins sur les pathologies pour lesquelles ils prescrivaient des probiotiques, notamment les 3 principales. Il est ressorti 101 motifs différents de prescription de probiotiques retranscrits dans l'annexe 2. Les 3 principales situations retrouvées sont la prescription d'antibiotiques pour 36% des médecins (n=126), la diarrhée pour 21% des médecins (n=74) et les désordres vaginaux tels que « Vaginose, vaginose bactérienne, reconstitution flore vaginale déficiente sur prélèvement vaginal, déséquilibre flore vaginale, perturbation de l'écologie vaginale, dysbiose vaginale, flore vaginale » pour 14% des médecins (n=49). Le tableau 1 montre une partie des différents motifs de prescription des probiotiques.

| Pathologie citée  | Nombre de médecins prescrivants | Part des médecins | Part de l'ensemble des réponses |
|---|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Antibiotique  | 126                             | 36%               | 16,7%                           |
| Diarrhée  | 74                              | 21%               | 9,8%                            |
| Vaginose, vaginose bactérienne, etc.                                | 49                              | 14%               | 6,5%                            |
| Colopathie, Colopathie fonctionnelle                                | 47                              | 13%               | 6,2%                            |
| Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)                             | 45                              | 13%               | 6,0%                            |
| Inconfort digestif, troubles digestifs, etc.                        | 43                              | 12%               | 5,7%                            |
| Syndrome de l'intestin irritable (SII), syndrome du côlon irritable | 31                              | 9%                | 4,1%                            |
| Mycose vaginale, candidose vaginale                                 | 28                              | 8%                | 3,7%                            |
| Coliques nourrissons  | 20                              | 6%                | 2,6%                            |
| Mycoses vaginales à répétition, candidose vaginale à répétition     | 15                              | 4%                | 2,0%                            |
| Dysenteries virales ou bactériennes, GEA                            | 13                              | 4%                | 1,7%                            |
| Asthénie, asthénie fonctionnelle                                    | 13                              | 4%                | 1,7%                            |
| Immunité, défenses immunitaires, etc.                               | 11                              | 3%                | 1,5%                            |
| Vaginite  | 11                              | 3%                | 1,5%                            |
| Candidose chronique, mycose à répétition                            | 9                               | 3%                | 1,2%                            |
| Autres  | 220                             |                   | 29,1%                           |

Tableau 1 Motifs justifiant la prescription de probiotiques

Les médecins généralistes ont également été questionnés sur les 3 principaux probiotiques prescrits. Le tableau 2 montre les différents probiotiques prescrits par les médecins interrogés. Les produits sont nombreux avec 105 réponses différentes retranscrites dans l'annexe 3. L'ULTRALEVURE® est citée 101 fois, prescrite par 29% des médecins interrogés. PROBIOLOG® est prescrit par 20% des médecins interrogés (n=69) et LACTIBIANE® est prescrit par 16% des médecins interrogés (n=56).

| Probiotique prescrit | Nombre de médecins prescrivants | Part des médecins | Part de l'ensemble des réponses |
|----------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Ultralevure          | 101                             | 29%               | 15,2%                           |
| Probiolog            | 69                              | 20%               | 10,4%                           |
| Lactibiane           | 56                              | 16%               | 8,4%                            |
| Biogaia              | 40                              | 11%               | 6,0%                            |
| Alflorex             | 36                              | 10%               | 5,4%                            |
| Ergyphilus           | 32                              | 9%                | 4,8%                            |
| Lacteol              | 27                              | 8%                | 4,1%                            |
| Probiolog fort       | 16                              | 5%                | 2,4%                            |
| Physioflor           | 15                              | 4%                | 2,3%                            |
| Lactibiane référence | 14                              | 4%                | 2,1%                            |
| Gynophilus           | 14                              | 4%                | 2,1%                            |
| Ergyphilus confort   | 13                              | 4%                | 2,0%                            |
| Smebiocta            | 13                              | 4%                | 2,0%                            |
| Florgynal            | 12                              | 3%                | 1,8%                            |
| Autres               | 194                             |                   | 28,9%                           |

Tableau 2 Probiotiques prescrits

Les médecins généralistes qui ont répondu à cette étude choisissent les probiotiques prescrits grâce à leurs connaissances personnelles dans 69% des cas (n=194). Dans 43% des cas, c'est un laboratoire qui leur présente les probiotiques (n=121) et pour 23% des médecins généralistes interrogés (n=66) les ressources telles que internet ou les livres sont utilisées. La figure 6 montre qu'elle est la source du choix des probiotiques.

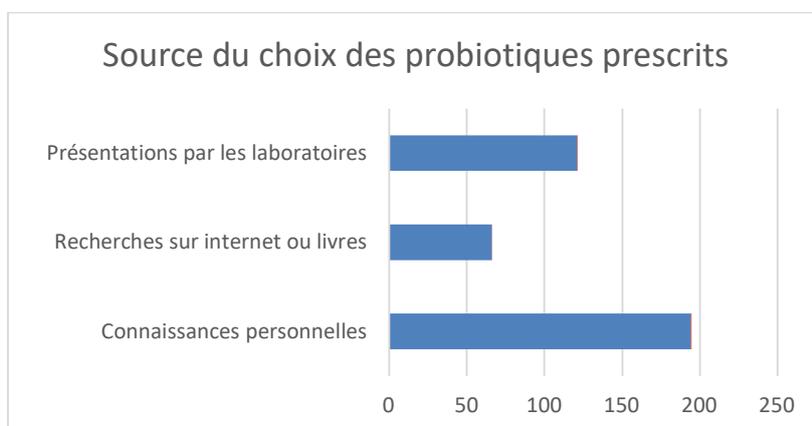


Figure 6 : Source du choix des probiotiques prescrits

### 3. La non-prescription

Les médecins ont été interrogés sur les raisons de non-prescription des probiotiques ou de faible prescription. Le tableau 3 montre les raisons de faible prescription de probiotiques.

| Raisons                                   | Effectif | Part |
|---|----------|------|
| Vous n'êtes pas convaincu de l'efficacité |          |      |
| Non                                       | 201      | 58%  |
| Oui                                       | 95       | 27%  |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Manque de recul sur les probiotiques      |          |      |
| Non                                       | 255      | 73%  |
| Oui                                       | 41       | 12%  |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Les patients n'en veulent pas             |          |      |
| Non                                       | 286      | 82%  |
| Oui                                       | 10       | 3%   |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Produits non remboursés                   |          |      |
| Non                                       | 136      | 39%  |
| Oui                                       | 160      | 46%  |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Manque d'information sur les probiotiques |          |      |
| Non                                       | 201      | 58%  |
| Oui                                       | 95       | 27%  |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Vous n'y pensez pas                       |          |      |
| Non                                       | 243      | 70%  |
| Oui                                       | 53       | 15%  |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |
| Autres                                    |          |      |
| Non                                       | 285      | 82%  |
| Oui                                       | 11       | 3%   |
| Non réponse                               | 53       | 15%  |

Tableau 3 Raisons pour lesquelles le médecin prescrit peu ou pas du tout de probiotiques

Vingt-sept pour cent répondent ne pas être convaincus de l'efficacité (n=95), 12% insistent sur le manque de recul sur l'utilisation des probiotiques (n=41), 3% des médecins rapportent que les patients n'en veulent pas (n=10), 46% soulignent le fait que les probiotiques ne sont pas remboursés

(n=160), 27% disent manquer d'information sur les probiotiques (n=95), 15% ne pensent pas à le prescrire (n=53). D'autres motifs sont mentionnés tels que : la liste des probiotiques diffusés est restreinte, un niveau de preuve insuffisant, un effet de mode, le prix, la composition floue, la toxicité pour les personnes âgées immunodéprimées, les effets indésirables possibles des probiotiques tels que les troubles du transit.

Sur les 349 médecins ayant répondu au questionnaire, 149 disent ne pas prescrire de probiotiques.

Nous avons demandé aux médecins quelles seraient les solutions pour prescrire davantage de probiotiques. La figure 7 montre les solutions envisagées par les médecins généralistes pour prescrire davantage de probiotiques. Pour 41% (n= 144) des médecins un site internet dédié à la prescription des probiotiques serait une solution, pour 36% des médecins (n=125) il faudrait plus de cours dédiés pendant le cursus universitaire, et pour 10 % (n=34) des médecins plus d'études seraient nécessaires. Pour 7% (n=25) des médecins des courriers ou newsletters les informant de l'utilisation des probiotiques seraient une bonne idée, pour 5% (n=16) des médecins des formations continues ou des enseignements post universitaires seraient intéressants, pour 4% (n=13) des médecins le remboursement des probiotiques seraient facilitateur pour prescrire et pour 4% (n=13) des médecins plusieurs articles dans des revues scientifiques et des recommandations serait utiles pour prescrire davantage de probiotiques.

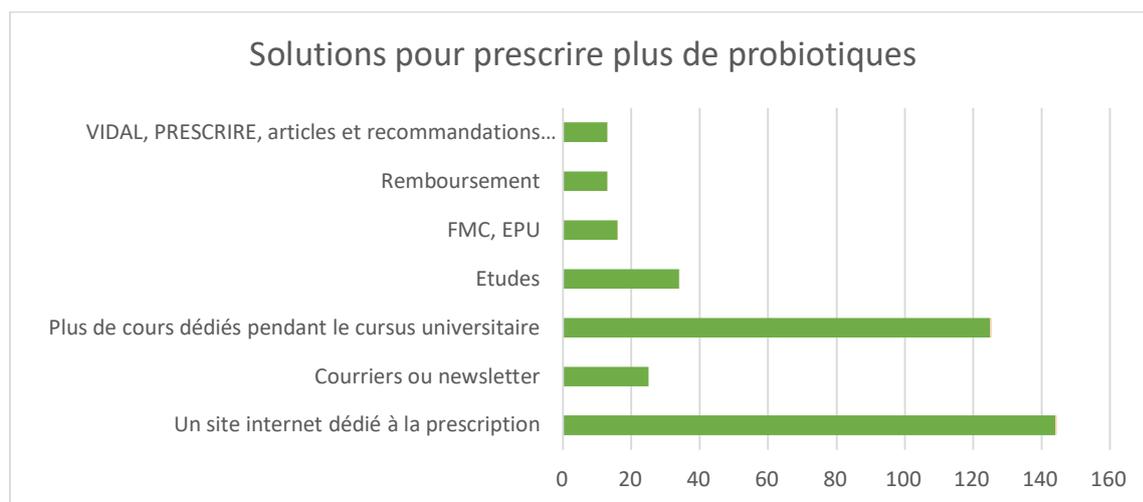


Figure 7 : Solutions pour prescrire plus de probiotiques

| Variables                                 | Modalité        |                 | Prescrivez-vous des probiotiques ? |        |        | P-value   |
|---|-----------------|-----------------|------------------------------------|--------|--------|-----------|
|   |                 |                 | Non                                | Oui    | Total  |           |
| Vous n'êtes pas convaincu de l'efficacité | Manquant        | Effectif        | 1                                  | 52     | 53     | < 0,01*** |
|   |                 | % de la colonne | 0,3%                               | 14,9%  | 15,2%  |           |
|   |                 | % de la ligne   | 1,9%                               | 98,1%  | 100,0% |           |
|   | Non             | % du total      | 1,5%                               | 18,5%  | 15,2%  |           |
|   |                 | Effectif        | 19                                 | 182    | 201    |           |
|   |                 | % de la colonne | 5,4%                               | 52,1%  | 57,6%  |           |
|   | Oui             | % de la ligne   | 9,5%                               | 90,5%  | 100,0% |           |
|   |                 | % du total      | 27,9%                              | 64,8%  | 57,6%  |           |
|   |                 | Effectif        | 48                                 | 47     | 95     |           |
|   | Total           | % de la colonne | 13,8%                              | 13,5%  | 27,2%  |           |
|   |                 | % de la ligne   | 50,5%                              | 49,5%  | 100,0% |           |
|   |                 | % du total      | 70,6%                              | 16,7%  | 27,2%  |           |
|   | Total           | Effectif        | 68                                 | 281    | 349    |           |
|   |                 | % de la colonne | 19,5%                              | 80,5%  | 100,0% |           |
|   |                 | % de la ligne   | 19,5%                              | 80,5%  | 100,0% |           |
| Total                                     | % du total      | 100,0%          | 100,0%                             | 100,0% |        |           |
|   | Manquant        | Effectif        | 1                                  | 52     | 53     | 0,09*     |
|   |                 | % de la colonne | 0,3%                               | 14,9%  | 15,2%  |           |
| % de la ligne                             |                 | 1,9%            | 98,1%                              | 100,0% |        |           |
| Non                                       | % du total      | 1,5%            | 18,5%                              | 15,2%  |        |           |
|   | Effectif        | 53              | 202                                | 255    |        |           |
|   | % de la colonne | 15,2%           | 57,9%                              | 73,1%  |        |           |
| Oui                                       | % de la ligne   | 20,8%           | 79,2%                              | 100,0% |        |           |
|   | % du total      | 77,9%           | 71,9%                              | 73,1%  |        |           |
|   | Effectif        | 14              | 27                                 | 41     |        |           |
| Total                                     | % de la colonne | 4,0%            | 7,7%                               | 11,7%  |        |           |
|   | % de la ligne   | 34,1%           | 65,9%                              | 100,0% |        |           |
|   | % du total      | 20,6%           | 9,6%                               | 11,7%  |        |           |
| Total                                     | Effectif        | 68              | 281                                | 349    |        |           |
|   | % de la colonne | 19,5%           | 80,5%                              | 100,0% |        |           |
|   | % de la ligne   | 19,5%           | 80,5%                              | 100,0% |        |           |
| Total                                     | % du total      | 100,0%          | 100,0%                             | 100,0% |        |           |
|   | Manquant        | Effectif        | 1                                  | 52     | 53     | 0,031**   |
|   |                 | % de la colonne | 0,3%                               | 14,9%  | 15,2%  |           |
| % de la ligne                             |                 | 1,9%            | 98,1%                              | 100,0% |        |           |
| Non                                       | % du total      | 1,5%            | 18,5%                              | 15,2%  |        |           |
|   | Effectif        | 39              | 97                                 | 136    |        |           |
|   | % de la colonne | 11,2%           | 27,8%                              | 39,0%  |        |           |
| Oui                                       | % de la ligne   | 28,7%           | 71,3%                              | 100,0% |        |           |
|   | % du total      | 57,4%           | 34,5%                              | 39,0%  |        |           |
|   | Effectif        | 28              | 132                                | 160    |        |           |
| Total                                     | % de la colonne | 8,0%            | 37,8%                              | 45,8%  |        |           |
|   | % de la ligne   | 17,5%           | 82,5%                              | 100,0% |        |           |
|   | % du total      | 41,2%           | 47,0%                              | 45,8%  |        |           |
| Total                                     | Effectif        | 68              | 281                                | 349    |        |           |
|   | % de la colonne | 19,5%           | 80,5%                              | 100,0% |        |           |
|   | % de la ligne   | 19,5%           | 80,5%                              | 100,0% |        |           |
| Total                                     | % du total      | 100,0%          | 100,0%                             | 100,0% |        |           |

Tableau 4 Croisement des raisons de faible prescription des probiotiques avec le fait de prescrire ou pas

Comme le montre le tableau 4 représentant le croisement des raisons de faible prescription des probiotiques avec le fait de prescrire ou pas, les tests d'indépendance concluent à un lien significatif entre le fait de ne pas prescrire et le fait de ne pas être convaincu de l'efficacité. Il existe aussi un lien significatif entre le fait de ne pas prescrire et le non-remboursement des probiotiques.

## IV. Discussion

### 1. Résultat principal

Rappelons que l'objectif principal de cette thèse est d'observer la fréquence de prescription des probiotiques et leur nature.

La part de médecins généralistes prescrivant des probiotiques dans notre échantillon est de 81%, soit 281 médecins sur 349. On retrouve cette forte proportion de médecins prescripteurs de probiotiques dans l'ensemble des thèses de médecine générale comme le montre l'annexe 4 Tableau 1.

Les médecins généralistes semblent convaincus en majorité de l'utilité des probiotiques dans les soins de médecine générale puisqu'ils en prescrivent.

Dans notre thèse, les probiotiques sont prescrits avec des antibiotiques pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) par 36% des médecins, dans le traitement de la diarrhée par 21% des médecins et dans le cadre de la vaginose par 14% des médecins. Ces pathologies sont retrouvées dans les différentes thèses avec 62% de médecins généralistes prescrivant des probiotiques dans la prévention de la DAA, 46% de médecins généralistes prescrivant des probiotiques dans le traitement de la diarrhée et 54% de médecins généralistes prescrivant des probiotiques dans le cadre de vulvovaginites dans la thèse de de A. MORRISSON (14). Nous retrouvons ces 3 principales pathologies dans les toutes premières thèses de médecine générale sur les probiotiques de A. MESENBURG (2) et M. BARBE (3). Nos chiffres sont plus bas probablement dû au fait que la question était ouverte et la catégorisation des pathologies évoquées par les médecins a été sélective (Annexe 4 Tableau 2).

Trois principaux probiotiques utilisés sont ressortis : UTRALEVURE®, PROBIOLOG® et LACTIBIANE®. Bien que notre question soit ouverte, contrairement aux autres thèses de médecine générale où bien souvent une liste de probiotiques était donnée, nous retrouvons les 3 mêmes spécialités prescrites dans toutes les thèses de médecine générale (Annexe 4 Tableau 5). Les médecins généralistes utilisent ainsi les mêmes produits.

Dans notre thèse, la principale source d'information des médecins pour prescrire des probiotiques est l'expérience personnelle ce qui peut nous amener à conclure de l'effet bénéfique des probiotiques observé par les médecins les incitant à prescrire de nouveau cette spécialité.

Les laboratoires apparaissent en 2<sup>ème</sup> position dans notre étude alors qu'ils sont la principale source d'information dans les autres thèses ; on peut se questionner si l'utilisation préférentielle de ces produits est due à une bonne communication des démarcheurs médicaux ou à leur efficacité constatée par les médecins (Annexe 4 Tableau 4).

## 2. Résultats secondaires

Notre objectif secondaire est d'identifier les freins à la prescription des probiotiques par les médecins généralistes s'il en existe.

Les trois principales raisons de non-prescription ou de faible prescription dans notre étude sont le prix/absence de remboursement pour 46% des médecins interrogés, le fait de ne pas être convaincu de l'efficacité pour 27% des médecins et le manque d'information pour 27% des médecins.

Ces causes sont retrouvées dans les précédentes thèses avec en premier lieu le prix et l'absence de remboursement. D'après les médecins généralistes le prix est un frein pour les populations ayant peu de moyens financiers. L'absence de remboursement est aussi, pour certains, un marqueur d'absence d'efficacité.

La deuxième cause de non-prescription est le manque de connaissances sur les probiotiques. En effet, dans les précédentes thèses, les médecins disent n'avoir jamais eu d'enseignements à la faculté.

Enfin, la 3<sup>ème</sup> cause de non-prescription de probiotiques retrouvée dans les différentes thèses est l'absence de recommandations (Annexe 4 Tableau 3).

Les probiotiques peuvent être des médicaments, des dispositifs médicaux ou des compléments alimentaires.

Dans le cadre des médicaments, la réglementation est faite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ; c'est le cas du FLORGYNAL® et TROPHIGIL®, traitement associant œstrogène, progestérone et probiotiques utilisés contre les symptômes d'atrophie vaginale due à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées.

Dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée on retrouve l'ULTRALEVURE®, LACTEOL®, CARBOLEVURE® et LENIA®.

ACTISOUFRE® est utilisé dans « les états inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures telles que rhinites et rhinopharyngites chroniques » et SOLACY® comme « traitement symptomatique d'appoint des affections rhinopharyngées » (59).

Seuls TROPHIGIL® et FLORGYNAL® sont remboursés sur prescription avec un service médical rendu (SMR) modéré dans l'indication « Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique » (60,61).

Les dispositifs médicaux sont évalués par un organisme notifié européen habilité pour la catégorie de dispositif médical nécessaire afin d'obtenir le marquage CE certifiant la sécurité et la performance du produit. Ils sont aussi sous le contrôle de l'ANSM (62).

- « **Classe I** : classe de risque la plus faible (compresses, thermomètres, lunettes, lits médicaux...).
- **Classe IIa** : risque potentiel modéré/mesuré (lentilles de contact, produits d'obturation dentaires...).
- **Classe IIb** : risque potentiel élevé/important (pompes à perfusion, systèmes de radiothérapie, hémodialyseurs, préservatifs, produits de désinfection des lentilles...).
- **Classe III** : classe de risque la plus élevée (implants mammaires, stents, prothèses de hanche, stérilets, stimulateurs cardiaques...) »

Les probiotiques sous forme de capsules ou d'ovules vaginaux et les tampons imprégnés de probiotiques sont considérés comme des dispositifs médicaux de classe IIa.

Or la mise en application du nouveau règlement européen 2017/745 en mai 2021 stipule que les produits contenant des substances ou organismes biologiques ne font plus partie des dispositifs médicaux (63). Les probiotiques par voie vaginale sont donc amenés à disparaître pour le moment ou à relever d'une autre législation.

Les compléments alimentaires sont quant à eux réglementés par la Directive 2022/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2022 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires et transposée en droit français par le

Décret 2006-352 (64). Le terme « probiotique » est considéré comme une allégation nutritionnelle et de santé et à ce titre il est obtenu après validation de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). A ce jour aucun produit en France n'a cette autorisation (65).

Selon une étude de 2019 les patients (principalement de 30 à 50 ans), feraient davantage confiance aux médecins et aux pharmaciens pour utiliser les probiotique plutôt que d'autres sources d'information (42). Cette information doit pousser les médecins à se former davantage sur les probiotiques, les différentes souches existantes et leur utilisation possible. Il ne faut pas considérer qu'une souche efficace pour une pathologie est forcément efficace pour une autre pathologie ou que plusieurs souches d'une même espèce ont la même efficacité ; c'est ce qu'on appelle l'effet parapluie (12).

Il n'existe pas de lien significatif entre le genre et la prescription de probiotiques mais il existe une tendance féminine à la prescription ce qui est retrouvé dans la thèse de M.SALGUERO (15) .

### **3. Forces**

De plus en plus d'internes en médecine générale s'emparent du sujet des probiotiques pour leur thèse ce qui montre l'intérêt croissant pour cette ressource thérapeutique. Notre sujet est néanmoins inédit car des questions ouvertes ont été posées pour le type de probiotique prescrit et les pathologies concernées, permettant ainsi d'obtenir des résultats précis.

Nous sommes les premiers à interroger les médecins généralistes sur la prescription de probiotiques dans le cadre de la grossesse. Or il existe des recommandations de la World Allergy Organization indiquant que la supplémentation en probiotiques durant les 3 derniers mois de grossesse permettrait de prévenir la dermatite atopique du nourrisson (37,66,67).

Le nombre de réponses permet d'accréditer les résultats, tout comme le nombre de départements interrogés permet d'avoir une bonne représentativité des médecins généralistes.

Les différentes méthodes de contact des médecins en font un atout car permettant de toucher plus de médecins et nous avons constaté un taux de non-réponse similaire quelle que soit la méthode choisie (e-mail, courrier).

#### **4. Faiblesses**

Il existe possiblement un biais d'interprétation dans la catégorisation des pathologies afin de faire les analyses car réalisée par une seule personne. En effet devant la multitude de pathologies évoquées mais avec des termes différents il est possible que nous ayons séparé des motifs de prescription alors que les médecins généralistes pensaient à la même chose (par exemple, nous avons fait le choix de différencier la colopathie fonctionnelle du syndrome de l'intestin irritable). La codification des motifs de prescription aurait pu être faite par plusieurs personnes afin de limiter ce biais.

Nous n'avons pas explicité l'absence de conflit d'intérêt, or certains médecins ont refusé de répondre aux questions en suspectant un conflit d'intérêt avec un laboratoire, ce qui n'est pas le cas.

#### **5. Hypothèses et perspectives de recherche**

L'ensemble des microbiotes du corps humain fascine sur sa complexité et ses multiples rôles au sein de l'organisme. Les médecins généralistes en prescrivent dès la vie in utero et jusqu'à des âges avancés. Cette thèse a permis de confirmer l'intérêt des médecins généralistes pour les probiotiques. Les motifs de prescription sont unanimes et méritent des études de grande ampleur avec des recommandations in fine.

De même, les freins à la prescription rejoignent ceux évoqués dans les précédentes thèses de médecine générale et des solutions pourraient être proposées. En effet, un chapitre pourrait être inclus au programme des étudiants en médecine.

Chez la femme enceinte des études doivent encore être menées bien que toujours de réalisation délicate dans ce contexte particulier. Certaines études ont montré une amélioration des glycémies chez la femme enceinte en utilisant des probiotiques dans le cadre de la prévention du diabète gestationnel (51). D'autres études n'ont pas montré d'amélioration du diabète gestationnel mais ont par contre permis d'identifier un lien entre la prise de probiotiques et la majoration du risque de prééclampsie (68).

Les perspectives de recherche et de découvertes sont nombreuses. De nombreuses études et de nombreux projets sont en cours, notamment en France avec le projet « Le French Gut ». Il s'agit d'un projet lancé en septembre 2022 qui vise à recueillir d'ici 2057 les selles de 100 000 volontaires. Le but est de :

- « Cartographier le microbiote intestinal en France »
  - « Modéliser et prévoir les changements du microbiote intestinal associés aux maladies »
- (69)

L'Académie du Microbiote URogénital (AMUR) a vu aussi le jour en France en 2022. Rassemblant médecins, microbiologistes et laboratoire pharmaceutique, l'AMUR a pour ambition d'informer les professionnels de santé et le grand public de l'intérêt du microbiote urogénital et des possibles solutions de prévention et de traitement (70).

L'engouement pour le « naturel » ne cesse d'évoluer et il est possible de trouver des probiotiques dans les produits ménagers pour nettoyer le sol ou les sanitaires. Cependant la composition est inconnue, aucune souche n'est mentionnée. Cette absence d'information nous amène à nous questionner sur ces bactéries, leur rôle dans l'environnement et aussi sur le corps humain. Une acquisition de résistance aux antibiotiques et un potentiel devenir pathogène est-il possible ?

## V. Conclusion

Les médecins généralistes sont prescripteurs de probiotiques pour la majorité d'entre eux.

Les médecins demandent des sources d'information claires et fiables. Des formations annexes sont possibles mais peu nombreuses (Diplôme Universitaire Thérapeutiques et microbiotes de la Faculté de Pharmacie Université Grenoble Alpes, Diplôme Universitaire Microbiote et Santé de l'Université de la Sorbonne à Paris, Mastère Spécialisé Microbiote Humain par TECH Université Technologique en ligne).

La diarrhée associée aux antibiotiques, la diarrhée aiguë et la vaginose sont trois motifs de consultation fréquemment rencontrés par les médecins généralistes et trois motifs pour lesquels les médecins généralistes prescrivent des probiotiques, pourtant il n'existe pas de recommandation claire quant à leur prescription.

Il serait intéressant d'inclure les différents microbiotes du corps humain au sein des programmes universitaires et il est possible que des recommandations françaises et européennes voient le jour permettant une prescription éclairée.

Les recherches sur le microbiote sont multiples mais il ne faut pas désigner les probiotiques comme la panacée. Il serait intéressant que les études soient réalisées sur de grands échantillons avec une souche donnée pour pouvoir comparer les résultats et ainsi donner des recommandations claires sur l'utilisation ou non des probiotiques.

D'un autre côté le prix et l'absence de remboursement semblent être le plus grand frein à la prescription de probiotiques pour les médecins. Là encore, des études de qualité permettraient d'apporter un niveau de preuve suffisant pour en reconnaître l'efficacité et l'absence d'effet indésirable permettant le remboursement, ou des bénéfices ressentis par les patients justifiant le prix.

L'attention portée au microbiote relève d'une médecine holistique ou tout est question d'équilibre. Le déséquilibre du microbiote, cause ou conséquence, la question reste en suspens.

L'univers du microbiote et des probiotiques reste un vaste domaine à explorer dont les médecins généralistes prennent progressivement conscience.



Toulouse, le 21/02/2023  
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

Toulouse, le 20/02/23  
Vu, le Président du Jury -  
Pr. Stéphane OUSTRIC

## Références bibliographiques

1. La santé vue par les Français [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-sante-vue-par-les-francais>
2. Mesenburg A, Gentile G. Probiotiques et prébiotiques: bases théoriques, utilisations et intérêts en médecine générale. [S.l.]: s.n.; 2010.
3. Barbe M, Fabre A. Utilisation des probiotiques en médecine générale de ville. [Lieu de publication inconnu]: éditeur inconnu; 2016.
4. LAMOUREUX I. FLORE INTESTINALE ET PATHOLOGIE: étude historique des concepts du microbiote [Internet]. Toulouse; 2016. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1582/1/2016TOU31155.pdf>
5. Jradi-Hocine S, Aimene Lamari L. Probiotiques: évaluation des connaissances et pratiques d'un échantillon de médecins généralistes d'Ile-de-France : une étude qualitative à partir d'entretiens semi-directifs. 2017. 1 p.
6. GUERY C. Intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des vulvovaginites récidivantes : une revue systématique de la littérature.
7. COURDIER E. Probiotiques : bases théoriques, opinions et pratiques des médecins généralistes. Versailles; 2017.
8. LEVAUX A. Prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux en médecine de ville : étude qualitative auprès de médecins généraliste de Loire-Atlantique. Nantes; 2018.
9. Alonso Z. Analyse des pratiques sur la prescription de probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de la Communauté Urbaine de Bordeaux.
10. Guillemain L. Probiotiques: la représentation des médecins généralistes du Puy-de-Dôme: analyse qualitative par entretiens individuels.
11. Didier J. Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable: étude qualitative. :279.
12. Thuaut FL. État des lieux de la prescription des probiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes de Gironde.
13. BEY ML. Situations de délivrance de probiotiques en pharmacie dans la patientèle de médecine générale en Corrèze. Limoges; 2020.
14. MORISSON DE LA BASSETIERE A. Prévalence des prescriptions de probiotiques en France chez les médecins généralistes. Paris; 2021.
15. Salguero M. Enquête de pratique: utilisation des probiotiques dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable par les médecins généralistes de Nouvelle-Aquitaine.
16. Madame Camille BACHIÉ et Monsieur Renaud DANNI. 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. Toulouse; 2022.
17. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 juin 2020;8(1):103.
18. Biard N. Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson. :200.
19. Carpi RZ, Barbalho SM, Sloan KP, Laurindo LF, Gonzaga HF, Grippa PC, et al. The Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Non-Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD)

- and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 8 août 2022;23(15):8805.
20. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* mai 2019;569(7758):641-8.
  21. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 28 avr 2020;11(2):e00218-20.
  22. Coppé L. Dysbioses intestinales chez l'Homme: causes, conséquences, prophylaxies et traitements. :152.
  23. Camille R. INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES. 2014;79.
  24. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* mai 2017;22(3):e282-8.
  25. Zaura E, Twetman S. Critical Appraisal of Oral Pre- and Probiotics for Caries Prevention and Care. *Caries Res.* 2019;53(5):514-26.
  26. Rawls M, Ellis AK. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 janv 2019;122(1):17-24.
  27. Mårtensson A, Nordström FU, Cervin-Hoberg C, Lindstedt M, Sakellariou C, Cervin A, et al. Nasal administration of a probiotic assemblage in allergic rhinitis: A randomised placebo-controlled crossover trial. *Clin Exp Allergy.* juin 2022;52(6):774-83.
  28. Luo C, Peng S, Li M, Ao X, Liu Z. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 19 mai 2022;13:848279.
  29. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose—Friend or Foe? *Allergy Rhinol.* 13 mars 2020;11:2152656720911605.
  30. Liu C, Wu K, Sun T, Chen B, Yi Y, Ren R, et al. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota. *Crit Care.* 22 août 2022;26:252.
  31. Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise. *J Clin Invest.* 131(15):e150473.
  32. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, Asai N. The Lung Microbiome during Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 8 oct 2021;22(19):10872.
  33. Martin-Loeches I, Dickson R, Torres A, Hanberger H, Lipman J, Antonelli M, et al. The importance of airway and lung microbiome in the critically ill. *Crit Care.* 31 août 2020;24:537.
  34. Xavier-Santos D, Padilha M, Fabiano GA, Vinderola G, Gomes Cruz A, Sivieri K, et al. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol.* févr 2022;120:174-92.
  35. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CR de B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 24 févr 2021;12:635471.
  36. David B. Biodiversité: microbiome et microbiote. :5.
  37. Philippe L. RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE – MICRONUTRITION ET PROBIOTIQUES. :95.
  38. Lee KW, Song HY, Kim YH. The microbiome in urological diseases. *Investig Clin Urol.* juill 2020;61(4):338-48.
  39. Yu SH, Jung SI. The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms. *Diagnostics.* 1 août 2022;12(8):1862.

40. Shah Utsav S, Subramaniam V, Tamhankar Ashwin S. Microbiome studies in urology- where do we stand and where can we reach? *Indian J Med Microbiol.* 1 janv 2021;39(1):98-103.
41. DOCUMENT DE TRAVAIL CONCERNANT LES DIRECTIVES HARMONISÉES SUR LES PROBIOTIQUES DESTINÉS À UNE UTILISATION DANS LES ALIMENTS ET LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40\\_12f.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12f.pdf)
42. Hauguel V. L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. :110.
43. Lancement de l'Alliance Promotion Microbiote [Internet]. *Biotech.info.* [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://biotechinfo.fr/article/lancement-de-lalliance-promotion-microbiote/>
44. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2021;18(9):649-67.
45. Sabaté JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
46. Fiches de recommandations : L'utilisation des probiotiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable [Internet]. *CREGG.* [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/lutilisation-des-probiotiques-dans-le-syndrome-de-lintestin-irritable/>
47. Sabate JM. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
48. [probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf](https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf) [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
49. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531.
50. Delacour Q. Les Notes scientifiques de l'Office – n° 33 – Le microbiote intestinal – Février 2022. 2022;
51. Pintarič M, Langerholc T. Probiotic Mechanisms Affecting Glucose Homeostasis: A Scoping Review. *Life.* 3 août 2022;12(8):1187.
52. Ajab S, Zoughbor S, Labania L, Olanda M, Östlundh L, Al Rasbi Z. The role of microbiota in immunotherapy outcomes in colorectal cancer patients: A protocol for a systematic review. *PLoS ONE.* 19 août 2022;17(8):e0273314.
53. Schemczssen-Graeff Z, Pileggi M. Probiotics and live biotherapeutic products aiming at cancer mitigation and patient recover. *Front Genet.* 9 août 2022;13:921972.
54. Autisme et Microbiote – Microbiome Foundation [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/la-recherche/projet-autisme-et-microbiote/>
55. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 15 janv 2020 [cité 26 janv 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974441/>
56. Hosang L, Canals RC, van der Flier FJ, Hollensteiner J, Daniel R, Flügel A, et al. The lung microbiome regulates brain autoimmunity. *Nature.* mars 2022;603(7899):138-44.
57. Brahma S, Naik A, Lordan R. Probiotics: A gut response to the COVID-19 pandemic but what does the evidence show? *Clin Nutr Espen* [Internet]. 22 août 2022 [cité 26 août 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393107/>

58. Google Forms vous permet de créer des questionnaires et d'en analyser les résultats gratuitement [Internet]. Google. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.google.fr/intl/fr/forms/about/>
59. Lorot F. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine.
60. TROPHIGIL gel vaginale [Internet]. VIDAL. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/trophigil-gel-vaginale-16889.html>
61. FLORGYNAL gel vagin [Internet]. VIDAL. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/florgynal-gel-vagin-6887.html>
62. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) - ANSM [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
63. La réglementation des dispositifs médicaux [Internet]. Snitem. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/dm-et-cadre-reglementaire/la-reglementation-des-dispositifs-medicaux/>
64. Réglementation concernant la vente de compléments alimentaires [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vitalya.fr/reglementation-complements-alimentaires-pm-157.html>
65. WeAreBlow. Zoom sur...Utilisation du terme «probiotique»: Danone ou l'intelligence réglementaire - Quelles possibilités pour la communication «probiotiques» en Europe? [Internet]. RNI Consulting. 2019 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.rni-consulting.com/zoom-utilisation-terme-probiotique-danone-lintelligence-reglementaire-possibilites-communication-probiotiques-europe/>
66. Ricci G, Cipriani F, Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. A clinical reading on “World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics”. World Allergy Organ J [Internet]. 1 janv 2016 [cité 11 déc 2022];9. Disponible sur: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(19\)30166-8/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(19)30166-8/fulltext)
67. Probiotics in the Treatment of Atopic Dermatitis | World Allergy Organization [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.worldallergy.org/ask-the-expert/answers/probiotics-in-the-treatment-of-atopic-dermatitis-denica-zheleva>
68. Les probiotiques dans la prévention du diabète sucré gestationnel [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD009951/PREG\\_les-probiotiques-dans-la-prevention-du-diabete-sucre-gestationnel](https://www.cochrane.org/fr/CD009951/PREG_les-probiotiques-dans-la-prevention-du-diabete-sucre-gestationnel)
69. LeFrenchGut – Le microbiote Français [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://lefrenchgut.fr/>
70. Académie du Microbiote Urogénital – AMUR [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-amur.org/>

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire

# Thèse Médecine Générale : place des probiotiques dans l'ordonnances des médecins généralistes d'Occitanie et du Var

Bonjour,

Je réalise ma thèse sur la prescription des probiotiques par les médecins généralistes.

Peu de thèses sur les probiotiques ont été réalisées, je me pose donc la question si les médecins généralistes prescrivent des probiotiques, si non pourquoi ne le font-ils pas.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse et si vous ne prescrivez pas de probiotiques vos réponses m'intéressent aussi. Votre participation est importante et ne prendra que quelques minutes pour répondre aux 14 questions.

N'hésitez pas à transmettre cette annonce à vos contacts parmi les médecins généralistes.

Les conclusions de cette étude pourront vous être communiquées si vous le souhaitez.

Je vous remercie par avance pour votre aide.

Clémence ACIEN

1 : Vous êtes ?

- Une femme
- Un homme

2 : Quel âge avez-vous ?

- 20-30 ans
- 31-40 ans
- 41-50 ans
- 51-60 ans
- 61-70 ans
- 71 ans ou plus

3 : Quel type de population recevez-vous au cabinet ?

- Urbaine
- Semi-rurale
- Rurale

4 : Dans quel département exercez-vous ?

- Ariège
- Aude
- Aveyron
- Gard
- Gers
- Haute-Garonne
- Hautes-Pyrénées
- Hérault
- Lot
- Lozère
- Pyrénées Orientales
- Tarn
- Tarn-et-Garonne
- Var

5 : Prescrivez-vous des probiotiques ?

- Oui
- Non (vous pouvez passer à la question n°13)

6 : Si oui, à quelle population en prescrivez-vous ? :

- De 0 à 3 ans
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent
- De 4 à 16 ans
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent
- De 17 à 30 ans
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent
- De 31 à 65 ans
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent

- De 66 ans et plus
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent
- Chez la femme enceinte
  - Jamais
  - Rarement
  - Régulièrement
  - Souvent

7 : A quelle fréquence prescrivez-vous des probiotiques ?

- Plusieurs fois par semaine
- Environ une fois par semaine
- Environ une fois par mois
- Plusieurs fois dans l'année

8 : Prescrivez-vous des probiotiques :

- En préventif
- En curatif
- En préventif et en curatif

9 : Dans quelles situations prescrivez-vous des probiotiques ? (Une ou plusieurs réponses possibles)

- Symptômes ORL
- Symptômes digestifs
- Symptômes vaginaux
- Symptômes dermatologiques
- Prescription d'antibiotiques
- Amélioration de l'état général

10 : Quelles sont les 3 principales pathologies ou situations pour lesquelles vous prescrivez le plus souvent des probiotiques ?

11 : Quels sont les 3 probiotiques que vous prescrivez le plus ?

12 : Comment choisissez-vous les produits que vous prescrivez ?

- Connaissances personnelles
- Recherches sur internet ou livres
- Présentations par les laboratoires

13 : Pourquoi n'en prescrivez-vous pas ou peu ?

- Vous n'êtes pas convaincu de l'efficacité
- Manque de recul sur l'utilisation des probiotiques
- Les patients n'en veulent pas
- Produits non remboursés
- Manque d'information sur les probiotiques
- Vous n'y pensez pas
- Autre : .....

14 : Quelles solutions vous permettraient de prescrire plus de probiotiques ?

- Un site internet dédié à la prescription des probiotiques
- Courriers ou newsletter
- Plus de cours dédiés pendant le cursus universitaire
- Autre .....

Si vous avez des suggestions ou remarques supplémentaires à transmettre, veuillez les indiquer ci-dessous :

.....

## Annexe 2 : Ensemble des motifs justifiant une prescription de probiotique par les médecins généralistes interrogés

- DIGESTIF
  - 1 : Diarrhée
  - 2 : Diarrhée nouveau-né
  - 3 : Diarrhée enfant
  - 4 : Dysenteries virales ou bactériennes, diarrhée post infectieuse, gastroentérite aiguë (GEA)
  - 5 : Diarrhée persistante après GEA chez l'enfant
  - 6 : Diarrhée chronique, diarrhée persistante
  - 7 : Infection digestive, infection intestinale, virose digestive, post infection digestive, troubles du transit post virose digestive
  - 8 : Mycose digestive
  - 9 : Constipation
  - 10 : Constipation de l'enfant
  - 11 : Ballonnements
  - 12 : Douleurs abdominales, douleurs abdominales non étiquetées, douleur abdominale fluctuante, douleurs intestinales
  - 13 : Colique abdominale chronique, douleurs abdominales chroniques
  - 14 : Coliques nourrissons
  - 15 : Colite, colite fonctionnelle
  - 16 : Colite récidivante
  - 17 : Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)
  - 18 : Colopathie, Colopathie fonctionnelle
  - 19 : Colopathie avec trouble du transit
  - 20 : Colopathie chronique
  - 21 : Troubles du transit récurrents
  - 22 : Désordre intestinal chronique, troubles digestifs chroniques
  - 23 : Pathologie digestive chronique
  - 24 : Pathologie digestive, pathologie intestinale ou colique
  - 25 : Syndrome de l'intestin irritable (SII), syndrome du côlon irritable
  - 26 : maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin)
  - 27 : Sigmœidite
  - 28 : Inconfort digestif, troubles digestifs, troubles gastrointestinaux, troubles du transit, troubles digestifs hauts, troubles intestinaux, troubles digestifs transit irrégulier, troubles digestifs fonctionnels, syndromes intestinaux, syndromes digestifs
  - 29 : Digestif
  - 30 : Digestion
  - 31 : Dyspepsie
  - 32 : Rééquilibrage microbiote déséquilibre alimentaire
  - 33 : Reflux

- URINAIRE
  - 34 : Cystite, infections urinaires
  - 35 : Dysurie post cystite
  - 36 : Troubles urinaires
  - 37 : Troubles urinaires chroniques
  - 38 : Infections urinaires récidivantes
  - 39 : Urinaire
  
- GENITAL
  - 40 : Infection vaginale
  - 41 : Problèmes vaginaux, vaginal, symptômes vaginaux, inconfort vaginal
  - 42 : Affection vaginale à répétition
  - 43 : Sècheresse vaginale
  - 44 : Démangeaisons vulvaires
  - 45 : Vaginose, vaginose bactérienne, reconstitution flore vaginale déficiente sur prélèvement vaginal, déséquilibre flore vaginale, perturbation de l'écologie vaginale, dysbiose vaginale, flore vaginale
  - 46 : Vaginose récurrente
  - 47 : Infection pelvienne récidivante, infection urinaire ou gynécologique récidivante, infection vaginale récurrente, infection génitale récidivante
  - 48 : Vulvovaginites récidivantes
  - 49 : Vaginite
  - 50 : Vaginite avec diminution bacilles de Doderlein
  - 51 : Vaginite à répétition
  - 52 : Mycose vulvovaginale
  - 53 : Mycose vaginale, candidose vaginale
  - 54 : Mycoses vaginales à répétition, candidose vaginale à répétition
  - 55 : Problème gynécologique récurrent
  - 56 : Gynécologie, gêne gynécologique, trouble gynécologique
  - 57 : Trophicité vaginale post ménopause
  - 58 : Infection gynécologique, infection génitale
  
- ORL (Otorhinolaryngologie)
  - 59 : Infections ORL à répétition, Rhino à répétition, rhinopharyngite à répétition
  - 60 : ORL
  - 61 : Rhinite chronique
  - 62 : Baisse immunité ORL
  - 63 : Sinusites
  
- IMMUNITE
  - 64 : Mycose
  - 65 : Candidose chronique, mycose à répétition
  - 66 : Immunité, dysimmunité, renforcement défenses immunitaires, prévention infection, stimulation immunité, défenses immunitaires, renforcer immunité
  - 67 : Infection, trouble infectieux
  - 68 : Infection COVID 19

- 69 : Infections à répétition, virose à répétition, récurrences infectieuses
- 70 : Infections chroniques
- 71 : Maladie auto-immune
- 72 : Dysbiose
  
- ANTIBIOTIQUE
  - 73 : Antibiotique
  - 74 : AUGMENTIN
  - 75 : Antibiotique germes anaérobies
  - 76 : PYOSTACINE
  - 77 : Post antibiotique
  - 78 : Diarrhée liée aux antibiotiques, diarrhée post antibiotique
  - 79 : Mycose vulvaire liée aux antibiotiques
  - 80 : Mycose vaginale liée aux antibiotiques
  - 81 : Antibiothérapie répétée chez l'enfant, antibiotique chez l'enfant
  - 82 : Colite post antibiotique
  
- AUTRES
  - 83 : Troubles métaboliques
  - 84 : Obésité
  - 85 : Syndrome anxiodépressif
  - 86 : Trouble de l'humeur
  - 87 : Stress
  - 88 : Asthénie, asthénie fonctionnelle
  - 89 : Anxiété
  - 90 : Altération de l'état général (AEG)
  - 91 : Post chimiothérapie
  - 92 : Demande du patient
  - 93 : Anti inflammatoire non stéroïdien (AINS)
  - 94 : Troubles DYS
  - 95 : Femme enceinte
  - 96 : Enfant jusqu'à 2 ans
  - 97 : Nourrisson
  
- DERMATOLOGIE
  - 98 : Eczéma
  - 99 : Dermatologie
  
- Réponses non comprises
  - 100 : SSI
  - 101 : OA Chronique

### Annexe 3 : Ensemble des probiotiques prescrit par les médecins généralistes dans cette thèse

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1 : Ultralevure            | 33 : Taido                     |
| 2 : Lacteol                | 34 : Taido femiflor            |
| 3 : Lacteol fort           | 35 : Gynophilus                |
| 4 : Probiolog              | 36 : Gynophilus LP             |
| 5 : Probiolog fort         | 37 : Biogaia                   |
| 6 : Probiolog florvis      | 38 : Biogaia reuteri           |
| 7 : Probiolog fibre        | 39 : Symbiosis                 |
| 8 : Probiolog ATB          | 40 : Symbiose                  |
| 9 : Probiolog transit      | 41 : Bifidobacterium lactis    |
| 10 : Probiolog confort     | 42 : Lactobacillus casei       |
| 11 : Lactibiane            | 43 : Lactobacillus Plantarum   |
| 12 : Lactibiane ATB        | 44 : Lactobacillus Gasseri     |
| 13 : Lactibiane imedia     | 45 : Lactobacillus Reuteri     |
| 14 : Lactibiane reference  | 46 : Lactobacillus acidophilus |
| 15 : Lactibiane tolerance  | 47 : Lactobacillus rhamnosus   |
| 16 : Lactibiane end        | 48 : bacillus                  |
| 17 : Lactibiane voyage     | 49 : Ergy                      |
| 18 : Lactibiane cbu        | 50 : Ergystress                |
| 19 : Babybiane             | 51 : Erycébé                   |
| 20 : Ultra baby            | 52 : Ergycalm                  |
| 21 : Pediakid              | 53 : Ergyphilus                |
| 22 : Bifibaby              | 54 : Ergyphilus intima         |
| 23 : Baby flore            | 55 : Ergyphilus confort        |
| 24 : LB bébé               | 56 : Ergyphilus plus           |
| 25 : Alflorex              | 57 : Ergyphilus antibiotique   |
| 26 : Hydralin flora        | 58 : Ergyphilus protect        |
| 27 : Florgynal             | 59 : Physioflor                |
| 28 : Femibion              | 60 : Medigyne                  |
| 29 : Femibion flore intime | 61 : Pileje                    |
| 30 : Feminabiane           | 62 : Smebiocta                 |
| 31 : Feminabiane cbu       |                                |
| 32 : Bacille de doderlein  |                                |

|                            |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| 63 : Solacy                | 84 : Bioprotus 4000                  |
| 64 : Ultradyn              | 85 : Prebiopro                       |
| 65 : Perméabilité zeolithe | 86 : Actyfilus                       |
| 66 : Immunostim            | 87 : Teoliance premium               |
| 67 : Nutriflora            | 88 : Teoliance intima                |
| 68 : Lacti immune          | 89 : Teoliance HPI                   |
| 69 : Pharmacien            | 90 : Gynopevaryl (Econazole nitrate) |
| 70 : Maxiflore             | 91 : Lactichoc                       |
| 71 : Probiodiet            | 92 : Cytalia                         |
| 72 : Prebio7               | 93 : Minolvie                        |
| 73 : Bion                  | 94 : Gelsectan                       |
| 74 : Bion3                 | 95 : Kéfir/Kombucha                  |
| 75 : Bifido biote          | 96 : Physionorm                      |
| 76 : Vsl3                  | 97 : Novabioestim                    |
| 77 : Probiotic             | 98 : Physiomance HPI                 |
| 78 : Nutergia              | 99 : Physiomance premium             |
| 79 : Detox colon           | 100 : Physiomance immu 5 et 10       |
| 80 : Mafloril              | 101 : Femiflor                       |
| 81 : Trophygil             | 102 : Ergyconfort                    |
| 82 : Imgalt                | 103 : Bion flore intime 4            |
| 83 : Bacilor               | 104 : Lactobacillus                  |
|                            | 105 : Probiotil                      |

## Annexe 4 : Résultats des différentes thèses de médecine générale portant sur les probiotiques

|           | Durée    | Etude                     | Echantillon | Hommes | Femmes | Age moyen | Prescription | Non prescription |
|-----------|----------|---------------------------|-------------|--------|--------|-----------|--------------|------------------|
| MESENBURG | 3 mois   | Questionnaire             | 85          | 72,90% | 27,10% | 53        | 58,80%       | 41,20%           |
| BARBE     | 7 mois   | Questionnaire             | 113         | 62,30% | 37,70% | 51,6      | 80,33%       | 19,67%           |
| JRADI     | 10 mois  | Entretiens                | 14          | 43,00% | 57,00% |           | 79,00%       | 21,00%           |
| COURDIER  | 1 mois   | Entretiens                | 17          | 59,00% | 41,00% | 48,6      | 100,00%      |                  |
| ALONSO    | 6 mois   | Entretiens                | 19          | 48%    | 52%    | 39,7      | 84%          | 16%              |
| GUILLEMIN | 6 mois   | Entretiens                | 19          | 42%    | 58%    |           | 90%          | 10%              |
| DIDIER    |          | Focus group + entretiens  | 13          | 54%    | 46%    |           |              |                  |
| LE THUAUT | < 3 mois | Questionnaire (pédiatrie) | 268         | 37%    | 63%    | 38        | 88%          | 12%              |
| BEY       | 2 mois   | Questionnaire patients    | 245         | 36%    | 56%    |           |              |                  |
| MORISSON  | 1 mois   | Questionnaire             | 124         | 28%    | 72%    |           | 82%          | 18%              |
| SALGUERO  | 2 mois   | Questionnaire SII         | 137         | 26,30% | 73,70% | 31,4      | 93,40%       | 6,60%            |
| ACIEN     | 7 mois   | Questionnaire             | 349         | 43%    | 57%    |           | 80%          | 20%              |

Tableau 1 des types d'étude et des résultats démographiques des thèses de médecine générale sur les probiotiques

|           | Indications           | Indication 2                    | Indication 3                           | Indication 4                    |
|-----------|-----------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| MESENBURG | SII                   | Diarrhée aiguë                  | DAA                                    | Vaginose 2% des prescriptions   |
| BARBE     | DAA 86,89%            | trt diarrhée de l'enfant 77,05% | prévention diarrhée aiguë 75,41%       | vaginose, vaginite 54,10%       |
| JRADI     | DAA 100%              | Coliques nourrissons 21%        | TFI 21%                                | Gynécologie 21%                 |
| COURDIER  | Diarrhée (DAA et GEA) | TFI                             | Gynécologie                            | Immunité                        |
| ALONSO    | GEA 68% (pédiatrie)   | TFI 58% (pédiatrie)             | DAA 58% (pédiatrie)                    | X                               |
| GUILLEMIN | DAA 58%               | Colopathie fonctionnelle 47%    | Mycoses vaginales 32%                  | X                               |
| DIDIER    | X                     | X                               | X                                      | X                               |
| LE THUAUT | DAA 87%               | SII 55%                         | Trt GEA 50%                            | Coliques du nourrisson 48%      |
| BEY       | DAA 35%               | TFI 34%                         | Prévention de la flore intestinale 14% | Rééquilibrage flore vaginale 9% |
| MORISSON  | DAA 62%               | GEA 46%                         | TFI 63%                                | Vulvovaginites 54%              |
| SALGUERO  | X                     | X                               | X                                      | X                               |
| ACIEN     | DAA 36%               | Diarrhée 21%                    | Vaginose 14%                           | Colopathie fonctionnelle 13%    |

Tableau 2 des principales indications de prescription de probiotiques retrouvées dans les thèses de médecine générale

|           | Cause de non prescription     | Cause de non prescription 2     | Cause de non prescription 3     | Cause de non prescription 4          |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| MESENBURG | ASMR trop faible 58,8%        | Absence recommandations 58,8%   | Prix/remboursement 44%          | Refus patient 6%                     |
| BARBE     | Prix/remboursement 50,82%     |                                 |                                 |                                      |
| JRADI     | Prix/ remboursement           | Manque de connaissances         | Absence recommandations         |                                      |
| COURDIER  | Prix/remboursement            | Absence d'efficacité prouvée    |                                 |                                      |
| ALONSO    | Connaissances limitées 79%    | Manque de formation 63%         | Prix/ remboursement 53%         | Absence recommandations 42%          |
| GUILLEMIN | Prix/remboursement            |                                 |                                 |                                      |
| DIDIER    | Manque de connaissances       | Manque de données scientifiques | Absence recommandations         | Nombre de probiotiques sur le marché |
| LE THUAUT | Manque de connaissance 71%    | Manque de recommandations 65%   | Prix/remboursement 56%          | Preuves d'efficacité faibles 53%     |
| BEY       |                               |                                 |                                 |                                      |
| MORISSON  |                               |                                 |                                 |                                      |
| SALGUERO  | Manque de connaissances 63,4% | Prix/remboursement 50,5%        | Manque de recommandations 41,9% | Preuves d'efficacité faibles 30,1%   |
| ACIEN     | Prix/remboursement 46%        | Pas convaincu efficacité 27%    | Manque d'information 27%        | N'y pensent pas 15%                  |

Tableau 3 des principales causes de non-prescription de probiotiques retrouvées dans les thèses de médecine générale

|                  | Source d'information       | Source d'information 2     | Source d'information 3     | Source d'information 4 |
|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>MESENBURG</b> | Laboratoires 58,5%         | Revue médicale 53,7%       |                            |                        |
| <b>BARBE</b>     | Laboratoires 62,3%         | Revue médicale 57,38%      |                            |                        |
| <b>JRADI</b>     | Stage d'internat           | Internet                   | Laboratoires               | Confrères              |
| <b>COURDIER</b>  | Laboratoires               | Formation spécifique       | Revue médicale ou non      | Patients               |
| <b>ALONSO</b>    | Laboratoires 84%           | Revue médicale             | Expérience personnelle     |                        |
| <b>GUILLEMIN</b> | Revue médicale 53%         | Laboratoires 21%           |                            |                        |
| <b>DIDIER</b>    | Revue médicale 92%         | Laboratoires 23%           | Expérience personnelle 23% | Recommandations 15%    |
| <b>LE THUAUT</b> | Laboratoires 44%           | Expérience personnelle 38% | Revue médicale 38%         | FMC 24%                |
| <b>BEY</b>       |                            |                            |                            |                        |
| <b>MORISSON</b>  | Laboratoires 49%           | Expérience personnelle 38% |                            |                        |
| <b>SALGUERO</b>  | Demande du patient 56,5%   | Confrère 18,2%             | Expérience personnelle 46% | Laboratoires 19,1%     |
| <b>ACIEN</b>     | Expérience personnelle 69% | Laboratoires 43%           | Internet ou livres 23%     |                        |

Tableau 4 des principales sources d'information permettant la prescription de probiotiques retrouvées dans les thèses de médecine générale

|                  | Probiotiques     | Probiotiques 2   | Probiotiques 3   | Probiotiques 4  | Probiotiques 5 |
|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| <b>MESENBURG</b> |                  |                  |                  |                 |                |
| <b>BARBE</b>     |                  |                  |                  |                 |                |
| <b>JRADI</b>     |                  |                  |                  |                 |                |
| <b>COURDIER</b>  | ULTRALEVURE® 53% | PROBIOLOG® 29%   | LACTIBIANE® 18%  |                 |                |
| <b>ALONSO</b>    | PROBIOLOG® 58%   | ULTRALEVURE® 53% | LACTIBIANE® 26%  |                 |                |
| <b>GUILLEMIN</b> | ULTRALEVURE®     | PROBIOLOG®       | LACTEOL®         |                 |                |
| <b>DIDIER</b>    | LACTIBIANE® 38%  | ULTRALEVURE® 31% | SMEBIOCTA® 23%   | ALFLOREX® 23%   | PROBIOLOG® 23% |
| <b>LE THUAUT</b> |                  |                  |                  |                 |                |
| <b>BEY</b>       | ULTRALEVURE®     | PROBIOLOG®       |                  |                 |                |
| <b>MORISSON</b>  | ULTRALEVURE® 81% | LACTEOL® 34%     | GYNOPHILUS® 34%  | LACTIBIANE® 33% | PROBIOLOG® 31% |
| <b>SALGUERO</b>  | ULTRALEVURE® 38% | LACTIBIANE® 41%  | PROBIOLOG® 23,7% |                 |                |
| <b>ACIEN</b>     | ULTRALEVURE® 29% | PROBIOLOG® 20%   | LACTIBIANE® 16%  | BIOGAIA® 11%    | ALFLOREX® 10%  |

Tableau 5 des principaux probiotiques prescrits par les médecins généralistes questionnés dans les thèses de médecine générale

AUTEUR : Clémence ACIEN

TITRE : Place des probiotiques dans l'ordonnance des médecins généralistes d'Occitanie et du Var

DIRECTEUR DE THESE : Dr Delphine DAL'ZOTTO-SARTORI/ Dr Nathalie BOUSSIER

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Toulouse le 16/03/2023

---

**Contexte** : Les différents microbiotes du corps humain et leurs potentiels rôles dans des pathologies intéressent les chercheurs mais aussi la population générale. L'objectif principal de cette thèse est d'observer la fréquence de prescription des probiotiques par les médecins généralistes et leur nature. L'objectif secondaire est d'identifier les freins à leur prescription par les médecins généralistes s'il en existe.

**Matériel et méthode** : Nous avons réalisé une enquête épidémiologique observationnelle descriptive à l'aide d'un questionnaire auto-administré.

**Résultats** : La part de médecins généralistes prescrivant des probiotiques dans notre échantillon est de 81%, soit 281 médecins sur 349. Les trois motifs de prescription des probiotiques sont la diarrhée associée aux antibiotiques, la diarrhée aiguë et la vaginose. Les trois produits les plus prescrits sont UTRALEVURE®, PROBIOLOG® et LACTIBIANE®. Les raisons de non-prescription sont le prix/absence de remboursement, le fait de ne pas être convaincu de l'efficacité et le manque d'information.

**Discussion et conclusion** : Notre étude se veut inédite avec des questions ouvertes permettant la spontanéité des médecins généralistes. Des études de qualité permettraient d'apporter un niveau de preuve suffisant pour en reconnaître l'efficacité et l'absence d'effet indésirable. L'attention portée au microbiote relève d'une médecine holistique ou tout est question d'équilibre. Le déséquilibre du microbiote, cause ou conséquence, la question reste en suspens. L'univers du microbiote et des probiotiques reste un vaste domaine à explorer dont les médecins généralistes prennent progressivement conscience

---

Place of probiotics in general practitioner's prescribing in Occitania and Var

**Background**: The different microbiotas of the human body and their potential roles in various diseases are interesting topics both for researchers and general population. The main purpose of this thesis is to observe the probiotics prescriptions frequency and their nature. The second goal is to identify the reluctance to prescribe them by the doctors if they exist.

**Material and method**: We conducted a describing observational epidemiological survey using a self-administered form.

**Results**: In our sample the share of general practitioners prescribing probiotics is 81%, or 281 doctors out of 349. The three main reasons of probiotics prescription are diarrhea associated with antibiotics, acute diarrhea and vaginosis. The three most prescribed products are UTRALEVURE®, PROBIOLOG® and LACTIBIANE®. The reasons of non-prescription are price/lack of refund, not being convinced about efficacy and lack of information.

**Discussion and conclusion**: Our study is intended to be unique with open questions allowing general practitioners to respond spontaneously. Quality studies would allow a sufficient level of evidence in order to provide efficiency and benefit of probiotics. The attention paid to microbiota belongs to holistic medicine where everything is about balance. The imbalance of the microbiota, cause or consequence, the question remains unanswered. The world of microbiota and probiotics is a vast area to explore, of which general practitioners are gradually becoming aware.

---

**Mots-Clés** : Probiotiques, microbiote, axe intestin-cerveau, axe intestin-poumons, médecine générale / Probiotics, microbiota, gut-brain axis, gut-lung axis, general practice

---

**Discipline administrative** : MEDECINE GENERALE

---

Faculté de Santé – 37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE - France